

Aus dem
Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar
Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Klinikdirektor: Prof. Dr. Danilo Fliser

**Charakterisierung des phosphaturischen Hormons
Fibroblast Growth Factor 23 als Prädiktor
kardiovaskulärer Ereignisse**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2016

vorgelegt von Ursula Ulbricht
geboren am 07.04.1983 in Essen

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Abstract	4
Zusammenfassung.....	6
Einleitung	8
Gesundheitsökonomische Bedeutung der CKD.....	8
FGF-23-Struktur und -Physiologie.....	9
alpha-Klotho-Physiologie.....	10
FGF-23 und CKD.....	10
Assoziation von FGF-23 und linksventrikulärer Hypertrophie.....	12
Zielsetzung der Arbeit.....	13
Material und Methodik.....	14
Probandenteil.....	14
Probengewinnung und Koronarangiographie.....	14
Bestimmung von FGF-23.....	15
Fragebogen und Follow-up	16
Definierte Endpunkte	16
Statistische Auswertung	17
Ergebnisse	18
Patientencharakteristika	18
FGF-23-Plasmaspiegel und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt	23
FGF-23-Plasmaspiegel und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität.....	30
FGF-23-Plasmaspiegel und ereignisfreies Überleben für kardiovaskuläre Ereignisse	37
Cox-Regressionsmodelle.....	44
Diskussion	51
Assoziation von FGF-23 und kardiovaskulären Ereignissen	51
Assoziation von FGF-23 und KHK.....	52
Assoziation von FGF-23 und LVH	53
Assoziation von FGF-23, Phosphat und Vitamin D.....	55
FGF-23 und Inflammation	57
Reverse Kausalität.....	57
Mögliche Therapieoptionen	58

Zusammenfassung und Ausblick	61
Literaturverzeichnis.....	62
Tabellenverzeichnis.....	69
Abbildungsverzeichnis	70
Abkürzungsverzeichnis	72
Anhang	75
Fragebogen zur HOM-sweet-HOMe-Studie	75
Danksagung.....	78

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) patients have an up to tenfold higher risk of cardiovascular morbidity and mortality compared with people with preserved renal function. This dramatically increased cardiovascular risk is due to classical and non-classical risk factors that play a central role in the pathogenesis of cardiovascular disease. Non-classical risk factors in chronic kidney disease patients include, for example, a dysregulated calcium phosphate metabolism.

The phosphaturic hormone fibroblast growth factor 23 (FGF-23) plays a central role in the regulation of calcium-phosphate metabolism together with its coreceptor alpha-Klotho. In clinical studies individuals with chronic kidney disease as well as with preserved renal function showed not only a significant correlation elevated FGF-23 plasma levels with increased mortality, but also a strong correlation with the presence of left ventricular hypertrophy (LVH); still, the underlying pathophysiological mechanism of these clinical observations is unclear. In addition, epidemiological studies on patients with chronic kidney disease found a significant association of elevated FGF-23 plasma levels with an increased rate of cardiovascular morbidity and mortality.

In light of these findings, we investigated in our HOM sweet HOME study in a cohort of 1309 cardiovascular risk patients with largely preserved renal function, the prognostic significance of FGF-23 as a predictor of cardiovascular endpoints (combined primary endpoint consisting of acute myocardial infarction, hemorrhagic stroke or cardiovascular death). After a median follow-up of $2,4 \pm 1$ years elevated plasma levels of phosphaturic hormone FGF-23 were independent predictors of the predefined primary endpoints. For the endpoints mortality and cardiovascular events we could indicate that patients with impaired as well as with preserved renal function suffered the highest number of events in the highest FGF-23-quartile.

With regard to the primary endpoint, we demonstrated only a significant difference in the sub cohort with preserved renal function. Furthermore, we could indicate a significant difference between the highest FGF-23 quartiles and ejection fraction between 40 % and 59 % for all endpoints listed above. In addition, a significant difference appeared for the endpoint mortality in view of the highest FGF-23-quartile and ejection fraction ≥ 60 %.

The univariate as well as the multivariate analyzes showed the highest FGF-23 quartile at higher risk for the incidence of pre-defined endpoints after adjusting for potential confounders.

Future research should further focus on the identification of potential pathogenic mechanisms of adverse cardiovascular effects of FGF-23, and then investigate a possible suitability of FGF-23 as a therapy target in cardiovascular high-risk patients.

Zusammenfassung

Chronisch nierenkranke Menschen haben im Vergleich zu Menschen mit erhaltener Nierenfunktion eine bis zu zehnfach höhere Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

Dieses drastisch erhöhte kardiovaskuläre Risiko ist sowohl bedingt durch *klassische* als auch *nichtklassische* Risikofaktoren, die eine zentrale Rolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen spielen. Zu den *nichtklassischen* Risikofaktoren zählt zum Beispiel ein dysregulierter Calcium-Phosphat-Haushalt.

Das phosphaturische Hormon FGF-23 spielt zusammen mit seinem Korezeptor alpha-Klotho eine zentrale Rolle in der Regulation des Calcium-Phosphat-Haushaltes. Bei chronisch nierenkranken sowie nierengesunden Menschen zeigte sich in klinischen Untersuchungen nicht nur eine signifikante Korrelation erhöhter FGF-23-Plasmaspiegel mit einer erhöhten Mortalität, sondern auch ein starker Zusammenhang mit dem Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie, wobei der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus dieser klinischen Beobachtungen unklar ist. Zudem fand man in epidemiologischen Studien an chronisch nierenkranken Menschen eine deutliche Assoziation erhöhter FGF-23-Plasmaspiegel mit einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse untersuchten wir in unserer HOM-sweet-HOMe-Studie, einer Kohorte von 1.309 kardiovaskulären Risikopatienten¹ mit zum Großteil erhaltener Nierenfunktion, die prognostische Bedeutung von FGF-23 als Prädiktor kardiovaskulärer Endpunkte (kombinierter primärer Endpunkt bestehend aus akutem Myokardinfarkt, nichthämorrhagischem Apoplex oder kardiovaskulärem Tod). Nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von $2,4 \pm 1$ Jahren zeigte sich, dass ein erhöhter Plasmaspiegel des phosphaturischen Hormons FGF-23 als Prädiktor für die oben genannten primären Endpunkte sowie für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität anzusehen ist. Für die Endpunkte Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse konnten wir sowohl bei eingeschränkter als auch bei erhaltener Nierenfunktion einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des höchsten FGF-23-Quartils und der höchsten Rate an Ereignissen aufzeigen.

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wird in der weiteren Darstellung durchgängig die männliche Form verwendet.

Bezüglich des primären Endpunktes wiesen wir lediglich einen signifikanten Unterschied in der Subkohorte mit erhaltener Nierenfunktion nach.

Des Weiteren konnten wir für alle oben genannten Endpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen den höchsten FGF-23-Quartilen und der Ejektionsfraktion zwischen 40 % und 59 % darstellen. Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Mortalität ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die höchsten FGF-23-Quartile und die Ejektionsfraktion ≥ 60 %.

Sowohl die univariaten als auch die multivariaten Analysen zeigten in den höchsten FGF-23-Quartilen auch nach Korrektur potenzieller Störvariablen ein höheres Risiko für die Inzidenz der vordefinierten Endpunkte.

Zukünftige Untersuchungen sollten sich auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Promotionsarbeit auf die Identifizierung potenzieller Pathomechanismen der adversen kardiovaskulären FGF-23-Effekte fokussieren und im nächsten Schritt eine mögliche Eignung von FGF-23 als Therapieziel bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten prüfen.

Einleitung

Gesundheitsökonomische Bedeutung der CKD

Der chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) wird aufgrund ihrer steigenden Prävalenz eine immer größere gesundheitsökonomische Rolle zugeschrieben (Coresh et al., 2007). So zeigten beispielsweise Josef Coresh et al. in ihrer Querschnittstudie „National Health and Nutrition Examination Surveys“ (NHANES) 2004, dass die Prävalenz der CKD über die letzten Jahre deutlich zunahm und 2004 zum Beispiel bereits 13 % in der Allgemeinbevölkerung der USA ausmachte (Coresh et al., 2007). Anhand der „bevölkerungsrepräsentativen Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (German Health Interview and Examination Survey for Adults, DEGS) konnte ebenfalls eine Prävalenz der CKD gezeigt werden. So wiesen 2,3 % der Allgemeinbevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ auf (Girndt et al., 2016).

Patienten mit CKD haben im Vergleich zu Menschen mit erhaltener Nierenfunktion ein bis zu zehnfach höheres Risiko kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität (Foley et al., 1998). *Klassische* Risikofaktoren für diese erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von CKD-Patienten sind – ähnlich wie bei der nierengesunden Allgemeinbevölkerung – Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Nikotinabusus (Foley et al., 1998, Mokdad et al., 2003, Sarnak et al., 2003, Levey et al., 2005).

Darüber hinaus spielen für CKD-Betroffene auch *nichtklassische* kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie zum Beispiel eine chronische Mikroinflammation (Stenvinkel et al., 2003), eine Rolle. Von zentraler Bedeutung in Bezug auf die CKD ist zudem ein gestörter Calcium-Phosphat-Haushalt als ein *nichtklassischer* kardiovaskulärer Risikofaktor zu nennen (Seiler et al., 2011). Diese Störung äußert sich als eine Trias veränderter Laborparameter – Hyperphosphatämie, niedriges Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) und Hypokalziämie –, resultierend in einer erhöhten Parathyroidhormon(parathyroid hormone, PTH)-Sekretion mit Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) (Tentori et al., 2008, Wald et al., 2008, Larsson, 2010, Bellorin-Font et al., 2013).

In einigen Studien wird darauf verwiesen, dass niedrige Vitamin-D-Werte bei CKD-Patienten mit einem negativen Outcome assoziiert sind und somit als ein möglicher kardiovaskulärer Risikofaktor zu bewerten sind (Wolf et al., 2007, Ravani et al., 2009). Jedoch ist nicht nur eine Hypovitaminose D, sondern es sind auch eine Hyperphosphatämie und ein

Hyperparathyreoidismus unabhängig voneinander mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet (Wald et al., 2008, Tentori et al., 2008).

FGF-23-Struktur und -Physiologie

Fibroblast growth factors (FGF) umfassen eine Familie von Polypeptiden, deren Core-Region aus circa 120 Aminosäuren mit angrenzenden N- und C-terminalen Residuen besteht. Es wurden bis jetzt sieben verschiedene Subfamilien ermittelt. FGF-23 gehört zur FGF-19-Subfamilie, welche eine fundamentale β -Faltstruktur mit kovalenten Disulfidbrücken besitzt, die die Stabilität des Proteins gewährleisten (Yamashita, 2005).

Diese besondere Faltstruktur ist für die einzigartige Wirkungsweise von FGF-23 verantwortlich (Yamashita, 2005), welche darin besteht, dass FGF-23 zusätzlich zu seiner parakrinen Wirkung eine verstärkte endokrine Wirkung hat (Tohyama et al., 2004, Kurosu et al., 2006). Dies ist durch die niedrigere Affinität von FGF-23 zu Heparin bedingt. Somit kann sich FGF-23 über den Blutstrom im ganzen Körper verteilen und systemisch wirken (Goetz et al., 2007).

Das Hormon FGF-23 wird von Osteozyten und Osteoblasten sezerniert (Krieger et al., 2012) und übernimmt eine zentrale physiologische Rolle in der Steuerung des Phosphat- und Vitamin-D-Haushaltes (Gutiérrez et al., 2008). Zu einer erhöhten FGF-23-Expression und einer konsekutiven Steigerung der FGF-23-Plasmaspiegel kommt es durch Aktivierung des Vitamin-D-Rezeptors (VDR) durch aktives Vitamin D. Die Expression der Cytochrom-P450-Familien-Gene wird durch die endokrinen FGFs reguliert, wobei FGF-23 Cyp27b1 hemmt. Cyp27b1 kodiert das Enzym 1- α -Hydroxylase, sodass es zu einer verringerten Umwandlung des *nativen* Vitamin D ($25(\text{OH})_2\text{D}_3$) zu seinem Metaboliten *aktives* Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) kommt, bedingt durch den fehlenden renalen Hydroxylierungsschritt (Yamashita, 2005, Gutiérrez et al., 2008, Larsson, 2010, Kuro-o, 2013). Die phosphaturische Wirkung von FGF-23 erfolgt über die Verringerung der Natrium-Phosphat-Kotransporter-2a- und -2c (Npt2a- und Npt2c-Kotransporter)-Expression im proximalen Tubulussystem der Niere, woraus eine verminderte renale Phosphat-Rückresorption resultiert (Larsson, 2010, Krieger et al., 2012).

Neben den $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Plasmaspiegeln stellen vermutlich steigende Phosphat-Plasmaspiegel einen Stimulus für eine vermehrte Sekretion und Synthese von FGF-23 dar (Larsson, 2010). Des Weiteren suggerieren experimentelle Untersuchungen, dass PTH

ebenfalls einen Stimulus für die FGF-23-Expression darstellt (Kawata et al., 2007, Krieger et al., 2012).

alpha-Klotho-Physiologie

Aufgrund dessen β -Faltstruktur besitzt FGF-23 eine niedrigere Affinität zu Heparin als andere FGFs, sodass er, um seine physiologische Wirkung entfalten zu können, einen Korezeptor benötigt – das membrangebundene alpha-Klotho –, welcher durch eine Interaktion mit dem Fibroblast-growth-factor-Rezeptor (FGFR) einen Komplex bildet und in der Folge eine erhöhte Bindungsaffinität und Selektivität des FGF-23 bedingt (Kurosu et al., 2006, Kuro-o, 2013).

Klotho wird im distalen Tubulus der Niere selektiv exprimiert, wodurch es zu einer Stimulation der Urin-Phosphat-Exkretion und der 1,25-Dihydroxyvitamin-D₃-Synthese kommt. Weitere Expressionsorte von Klotho – und somit physiologische FGF-23-Zielorgane – sind die Zellen der Nebenschilddrüse sowie der Plexus choroideus des Gehirns (Kuro-o, 2013).

FGF-23 und CKD

Durch das Voranschreiten einer chronischen Nierenerkrankung kommt es zu einem zunehmend derangierten Calcium-Phosphat-Haushalt. Bei diesen Patienten findet man neben den bereits erörterten Veränderungen der Laborwerte einen veränderten Knochenhaushalt mit erhöhter Frakturneigung, vaskulären Kalzifikationen sowie eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Diese Veränderungen werden zusammengefasst unter dem Begriff „chronic kidney disease-mineral and bone disorder“ (CKD-MBD) (Larsson, 2010).

In der Frühphase der CKD werden häufig noch normale oder gar erniedrigte Phosphat-Plasmaspiegel nachgewiesen (Gutiérrez et al., 2008, Kendrick et al., 2011). Erst mit dem Fortschreiten der Erkrankung sind abnorme Phosphat-Plasmaspiegel und weiter sinkende Calcium-Plasmaspiegel (Larsson, 2010) nachzuweisen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die FGF-23-Plasmaspiegel bereits in einem frühen CKD-Stadium ansteigen, und zwar deutlich vor dem Auftreten einer Hyperphosphatämie (Kendrick et al., 2011). Während des Fortschreitens der CKD steigen die FGF-23-Plasmaspiegel linear an, bei CKD-Patienten in Stadium 4 bis 5 sind bis zu tausendfach erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel nachzuweisen (Larsson et al., 2003). Dieser kompensatorische Anstieg der FGF-23-Plasmaspiegel bewirkt auch bei abnehmender Zahl intakter Nephrone bei progredienter

Nierenfunktionseinschränkung eine Aufrechterhaltung der renalen Phosphatexkretion. Somit können die Phosphat-Plasmaspiegel auch bei fortgeschrittener CKD über einen langen Zeitraum im Normbereich gehalten werden (Seiler et al., 2009).

Erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel gehen mit einer wahrscheinlicheren Mortalität der CKD-Patienten der Stadien 2 bis 4 einher und zeigen eine stärkere Assoziation mit ungünstigem Outcome als die CKD-spezifischen Risiken, wie zum Beispiel die reduzierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Proteinurie oder die Phosphat-Plasmaspiegel (Isakova et al., 2011).

Die „Homocysteine in Kidney and End Stage Renal Disease Study“ (HOST-Studie) konnte nachweisen, dass ein erhöhter FGF-23 mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, der Schwere der CKD und im terminalen Krankheitsstadium mit einem gesteigerten Risiko für das Eintreten einer Dialysepflicht assoziiert ist (Kendrick et al., 2011). In dieser prospektiven Studie wurde gezeigt, dass bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (end-stage renal disease; ESRD) und Kreatinin-Clearance < 30 ml/min FGF-23-Plasmaspiegel erhöht und glomeruläre Filtrationsraten (GFR), Hämoglobin (Hb), Albumin- und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Plasmaspiegel niedrig waren. Mit den erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln korrelierten Phosphat-Plasmaspiegel und intaktes Parathyroidhormon, $25(\text{OH})\text{D}_3$ war invers mit FGF-23 korreliert. Kendrick et al. definierten in ihrer Untersuchung erhöhtes FGF-23 als stärksten unabhängigen Risikofaktor, da für Patienten mit FGF-23-Plasmaspiegeln in dem höchsten Quartil ($\text{FGF-23} > 946$ rU/ml) das Mortalitätsrisiko zweifach erhöht war. Auch im Hinblick auf die kardiovaskulären Ereignisse wiesen Patienten mit moderaten und hohen Quartilen ein erhöhtes Risiko auf. Dies zeigte sich besonders deutlich hinsichtlich des Auftretens eines Myokardinfarktes (adjustierte HR 2,44; 95 % CI von 1,25 bis 4,76; $p = 0,009$) und der Durchführung einer Amputation (adjustierte HR 7,00; 95 % CI von 1,54 bis 31,83; $p = 0,01$) (Kendrick et al., 2011). In „The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study“ (CRIC-Studie) wurde ebenfalls eine Assoziation von FGF-23 mit traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der Nierenfunktionsabnahme und Veränderungen im Mineralstoffwechsel bei CKD belegt, wobei hier die eGFR 47 ± 17 ml/min/1,73 m² betrug. Allerdings konnte keine direkte Assoziation zwischen FGF-23 und der Mortalität festgestellt werden (Scialla et al., 2013).

Entgegen den Ergebnissen anderer Forschungen konnte die CRIC-Studie keine Assoziation zwischen erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln und dem coronary artery calcium (CAC) bzw. dem thoracic aorta calcium (TAC) bei CKD-Patienten in den Stadien 2 bis 4 feststellen.

Dennoch zeigten zahlreiche epidemiologische Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln und der Mortalität sowie einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse, wobei der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus dieser Beobachtung völlig unklar war (Scialla et al., 2013).

Assoziation von FGF-23 und linksventrikulärer Hypertrophie

Einen Hinweis auf eine mögliche zugrundeliegende Pathophysiologie von erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln und vermehrten kardiovaskulären Ereignissen gab folgende Beobachtung: In einer Querschnittsstudie konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel mit einem erhöhten echokardiographisch erfassten linksventrikulären Masseindex (left ventricular mass index, LVMI) und folglich mit einer erhöhten Prävalenz der LVH assoziiert sind (Gutiérrez et al., 2009). Zum gleichen Ergebnis kam die „Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors Study“ (PIVUS-Studie). Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ LVMI, LVH und die konzentrische Hypertrophie stärker und häufiger auftraten, aber der Zusammenhang zwischen FGF-23 und prävalenter LVH auch bei Nierengesunden feststellbar war (Mirza et al., 2009). In unserer HOM-sweet-HOMe-Studie konnten wir erstmalig eine Beziehung zwischen erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln und einer eingeschränkten linksventrikulären (LV)-Funktion, LVH und Vorhofflimmern (atrial fibrillation, AF) aufzeigen (Seiler et al., 2011).

Zielsetzung der Arbeit

Diverse epidemiologische Studien sehen eine deutliche Beziehung zwischen erhöhtem FGF-23-Plasmaspiegel und strukturellen sowie funktionellen kardialen Veränderungen, und zwar sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei CKD-Patienten. Der dargestellte Zusammenhang kann jedoch einen Hinweis auf die zugrundeliegende Pathophysiologie des Zusammenhanges zwischen erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln, Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen geben.

Zudem gilt es, die prognostische Bedeutung erhöhter FGF-23-Plasmaspiegel für Patienten mit erhaltener Nierenfunktion für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse zu prüfen. Sollten sich erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel auch bei Probanden mit erhaltener Nierenfunktion als Prädiktoren inzidenter kardiovaskulärer Ereignisse bewahrheiten, könnten erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel ein neues potenzielles Therapieziel bei kardiovaskulären Risikopatienten mit chronischer Nierenerkrankung sowie bei Patienten aus der Allgemeinbevölkerung darstellen.

Im Rahmen der HOM-sweet-HOMe-Studie soll die prädiktive Bedeutung von FGF-23 für inzidente kardiovaskuläre Ereignisse im prospektiven Studiendesign bei 1.309 kardiovaskulären Risikopatienten geprüft werden.

Somit wird die Hypothese aufgestellt, dass kardiovaskuläre Risikopatienten mit erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln nach Korrektur für potenzielle Störfaktoren ein signifikant erhöhtes Risiko für inzidente kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen.

Material und Methodik

Probandenteil

Zwischen Mai 2007 und Januar 2010 wurden in der HOM-sweet-HOMe-Studie im Rahmen eigenständiger Promotionsarbeiten 1.309 Probanden rekrutiert und anschließend für die vorliegende Qualifikationsarbeit jährlich standardisiert nachbeobachtet. Die Rekrutierung der Probanden vor stationärer Aufnahme zur Durchführung einer elektiven Koronarangiographie erfolgte in der kardiologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Während der Aufklärung über die geplante Koronarangiographie erhielten die Patienten ein Informationsschreiben über die HOM-sweet-HOMe-Studie und eine schriftliche Einverständniserklärung, welche im Falle der Zustimmung zur Studienteilnahme unterzeichnet wurde. Mittels eines standardisierten Fragebogens (s. Anhang) wurden zunächst die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten erfasst.

Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss von Probanden stellten die Indikation zur Koronarangiographie aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (acute coronary syndrome, ACS), eine bestehende dialysepflichtige Nierenerkrankung und eine fehlende Einverständniserklärung dar.

Probengewinnung und Koronarangiographie

Am Aufnahmetag erfolgte unter standardisierten Bedingungen eine Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Kreatinin, Calcium, Phosphat, C-reaktives Protein (CRP), Gesamtcholesterin, Triglyzeride, low density protein (LDL)- und high density protein (HDL)-Cholesterin, pro-brain natriuretic protein (pro-BNP) sowie eines Blutbildes. Die Bestimmung dieser Standardlaborparameter erfolgte durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes, die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate wurde mittels der chronic kidney disease epidemiology collaboration(CKD-EPI)-Formel vorgenommen. Die FGF-23-Plasmaspiegel wurden anhand tiefgefrorener Ethylendiamintetraessigsäure(EDTA)-Plasma-Proben im nephrologischen Forschungslabor gemessen (siehe unten).

Im Rahmen der Koronarangiographie erfolgte die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit (KHK), wenn mindestens eine 50%ige Stenose im Ramus interventricularis anterior (RIVA), im Ramus circumflexus (RCX) und/oder in der rechten Koronararterie (right coronary artery, RCA) oder eine bereits durchgeführte Intervention vorlagen. Anhand einer Ventrikulographie

wurde zudem die linksventrikuläre Funktion ermittelt und anschließend als Ejektionsfraktion (EF) in Prozent angegeben. Um die erhöhte Gefahr einer Kontrastmittel(KM)-Nephropathie zu minimieren, wurde bei einigen Probanden auf die Ventrikulographie verzichtet und stattdessen die in Voruntersuchungen bestimmte EF verwendet.

Bestimmung von FGF-23

Grundsätzlich gibt es mittels Enzyme-linked-immunosorbent-assay(ELISA)-Technik zwei messbare FGF-23-Varianten, der C-terminale und der intakte FGF-23. Im Rahmen der HOM-sweet-HOMe-Studie wurde der C-terminale FGF-23-ELISA der Firma Immutopics (Immutopics, San Clemente, CA, USA; unterer Grenzwert 3 rU/ml, oberer Grenzwert 2000 rU/ml) verwendet, welcher sowohl das intakte als auch das C-terminale FGF-23 bestimmt.

Grundlage der hier angewandten ELISA-Methode ist der Sandwich-ELISA. Es wird eine Mikrotiterplatte mit 96 Mulden, in denen Antikörper (AK) gebunden sind, benutzt. Die AK richten sich gegen den C-terminalen Teil des humanen FGF-23. Zunächst werden 150 µl Probenmaterial und 50 µl AK für 24 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert, anschließend wird ein fünfmaliger Waschgang mit jeweils 350 µl Waschpuffer durchgeführt. Dann erfolgt für 60 Minuten bei 20 bis 28 Grad Celsius eine weitere Inkubation mit je 200 µl Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP-Avidin, Meerrettichperoxidase mit Avidin konjugiert) und im Anschluss daran eine erneute fünfmalige Waschung. Es werden im Anschluss je 200 µl des Substrates für das HRP-Avidin in die Mulden pipettiert und erneut für etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die daraus folgende Reaktion wird mittels eines Photometers anhand der Extinktion bestimmt und die daraus entstandenen Kurven werden mit den Standardkurven verglichen. Daraus resultiert, dass die Kurven mit der FGF-23-Konzentration in den Proben korrelieren.

Für die Durchführung der oben beschriebenen Methode wurden folgende Materialien und Geräte verwendet:

- TECAN Hydroflex Washer der Firma Tecan Trading AG, Männedorf, Schweiz für das Waschen der Mikrotiterplatte
- TECAN sunrise ELISA Reader der Firma Tecan Trading AG, Männedorf, Schweiz für die Extinktionsmessung
- Heraeus Megafuge 1.0R der Firma Heraeus Holding GmbH, Hanau, Deutschland für die Zentrifugation

- Eppendorf Centrifuge 5415C der Firma Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland für die Zentrifugation

Fragebogen und Follow-up

Im Rahmen der Rekrutierung der Probanden erfolgte eine standardisierte Befragung anhand eines Fragebogens zur Erfassung von Komorbiditäten. Unter anderem wurden auf diesem Wege das Vorliegen einer belastungsabhängigen Angina Pectoris (AP) und die Symptome einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) erfasst. Des Weiteren wurde mithilfe des Fragebogens der Lebensstil der Patienten erfragt, insbesondere hinsichtlich der körperlichen Aktivität, des möglichen Nikotingebrauchs und verordneter Medikation; zudem wurden der Body-Mass-Index (BMI) berechnet und die Familienanamnese eruiert.

Die Nachbeobachtung der Probanden wurde anhand eines standardisierten Fragebogens im Rahmen dieser Dissertation eigenständig über 24 Monate durchgeführt. Durch Telefongespräche mit den Patienten oder deren Angehörigen wurden vordefinierte kardiovaskuläre Endpunkte (Definition siehe unten) systematisch abgefragt. Bei positiver Anamnese wurden zur Verifizierung der berichteten Ereignisse die Arztbriefe bei den behandelnden Ärzten, Hausärzten oder Krankenhäusern angefordert, mit den Angaben der Patienten verglichen und in einer dafür angelegten Excel-Tabelle dokumentiert. Bei Todesfällen wurde die Todesursache durch Gespräche mit Angehörigen und Hausarzt eruiert und ebenfalls in die Tabelle aufgenommen. Im Falle des Versterbens im Krankenhaus wurden die entsprechenden Arztbriefe, bei Todesfällen im häuslichen Umfeld die jeweilige Todesbescheinigung bei der entsprechenden Meldebehörde angefordert.

Alle erfassten Ereignisse wurden durch zwei für die FGF-23-Messungen geblindeten Studienärzten nach Sichtung der angeforderten Arztberichte bzw. Todesbescheinigungen unabhängig voneinander bewertet. Bei diskrepanter Bewertung wurde ein dritter Studienarzt zur Prüfung des Ereignisses hinzugezogen.

Definierte Endpunkte

Im Rahmen der HOM-sweet-HOMe-Studie wurde ein kombinierter primärer Endpunkt definiert: Dieser umfasste das Auftreten eines Myokardinfarktes, den kardiovaskulären Tod oder das Auftreten eines nichthämorrhagischen Apoplexes.

Das Auftreten eines Herzinfarktes wurde definiert als ein Anstieg des Eiweißes Troponin T über die 99. Perzentile als Bezugsgrenze, begleitet von Ischämiesymptomen und/oder elektrokardiografisch sichtbaren Veränderungen, die eine frische Ischämie zeigten.

Das Auftreten eines Apoplexes wurde definiert als schnelle Entwicklung klinischer Symptome, die sowohl fokal als auch global auftreten konnten. Weiterhin war die Symptombdauer von Bedeutung; hierbei war die Grenze unter oder über 24 Stunden zur Differenzierung zwischen transitorischer Attacke und Apoplex definiert. Ferner wurden die Patienten ausgeschlossen, bei denen die Symptome aufgrund chirurgischer Maßnahmen beendet wurden.

Statistische Auswertung

Die ermittelten Patientendaten wurden mit Microsoft Excel (Microsoft, Seattle, Washington, USA) verwaltet, die anschließende Datenverarbeitung und deren statistische Auswertung erfolgte durch das Statistikprogramm SPSS 17.0 (Statistical Product and Service Solutions; Chicago, Illinois, USA).

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen (bei Abweichung von einer Normalverteilung erfolgte die Darstellung als Median (Interquartilsabstand)) angegeben. Die kategorialen Variablen wurden als absolute Werte und als prozentualer Anteil der betrachteten Gesamtpopulation präsentiert. Zum Vergleich zweier unabhängiger Gruppen der kontinuierlichen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet bzw. zum Vergleich mehrerer unabhängiger Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Die Gegenüberstellung der Gruppen der kategorialen Variablen erfolgte mittels Fisher Exact Test. Des Weiteren wurden als Korrelationskoeffizienten nach Pearson die Zusammenhänge kontinuierlicher Variablen berechnet.

Definiert wurde $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Im Rahmen einer Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgender Log-Rank-Testung wurden die Studienteilnehmer anhand der bei Studieneinschluss gemessenen FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile stratifiziert und das höchste FGF-23-Quartil bezüglich des Eintretens des primären Endpunktes mit dem niedrigsten FGF-23-Quartil verglichen.

Im Anschluss wurde in einem multiplen Regressionsmodell multivariat die Assoziation zwischen FGF-23 und dem vordefinierten primären Endpunkt nach Korrektur für Störvariablen geprüft.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Für die HOM-sweet-HOMe-Studie wurden im Zeitraum von Mai 2007 bis Januar 2010 1.309 Patienten rekrutiert.

Die Baseline-Charakteristika der Kohorte sind in Tabelle 1 dargestellt.

Anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate wurde eine Stratifizierung in zwei Subkohorten vorgenommen. 1.026 Studienteilnehmer wiesen eine erhaltene Nierenfunktion auf, welche definiert wurde als $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Eine eingeschränkte Nierenfunktion wiesen 283 Studienteilnehmer auf ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) zeigten eine erhöhte Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ 2, einer koronaren Herzerkrankung und waren mehrheitlich männlichen Geschlechts sowie älter als Patienten mit erhaltener Nierenfunktion. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die LDL-Plasmaspiegel niedriger und die Phosphat-, pro-BNP- und FGF-23-Plasmaspiegel höher waren. Ebenso zeigte sich bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine geringere Anzahl an Rauchern.

Generell zeigten die Studienteilnehmer mit einer $eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ erwartungsgemäß eine höhere Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen (Tabelle 2).

Tabelle 1: Charakteristika der Kohorte bei Studieneinschluss

	Gesamtkohorte (n = 1.309)	eGFR > 60 ml/min/1,73 m ² (n = 1.026)	eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m ² (n = 283)	p
Alter (Jahre)	65 ± 10	63 ± 10	71 ± 7	< 0,001
Geschlecht (%)				
- männlich	894 (68 %)	736 (72 %)	158 (56 %)	< 0,001
- weiblich	415 (32 %)	290 (28 %)	125 (44 %)	
Raucher (%)	184 (14 %)	163 (16 %)	21 (7 %)	< 0,001
Diabetes mellitus (%)	488 (37 %)	259 (25 %)	129 (46 %)	0,001
EF (%)	65 ± 14	65 ± 14	64 ± 16	0,149
BMI (kg/m ²)	29 ± 5	29 ± 5	29 ± 5	0,181
CRP (mg/l)	2,0 (0,9–4,1)	1,8 (0,9–3,7)	2,8 (1,2–6,1)	< 0,001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	189 ± 47	190 ± 47	184 ± 48	0,067
HDL (mg/dl)	50 ± 15	50 ± 15	49 ± 16	0,556
LDL (mg/dl)	115 ± 40	116 ± 40	109 ± 40	0,016
Triglyzeride (mg/dl)	161 ± 150	159 ± 148	167 ± 156	0,459
RR systolisch (mmHg)	149 ± 22	149 ± 22	149 ± 23	0,536
RR diastolisch (mmHg)	82 ± 11	83 ± 11	81 ± 11	0,063
HF (1/min)	69 ± 13	69 ± 13	69 ± 15	0,380
Plasmacalcium (mmol/l)	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	0,107
Plasmaphosphat (mmol/l)	3,3 ± 0,6	3,3 ± 0,5	3,5 ± 0,7	< 0,001
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	76 ± 19	84 ± 13	48 ± 11	< 0,001
FGF-23 (rU/ml)	74 (53–104)	69 (51–91)	115 (74–193)	< 0,001
pro-BNP (pg/ml)	227 (89–622)	175 (74–445)	619 (277–1.663)	< 0,001

Angegeben sind Anzahl (Prozentanteil) respektiver Mittelwerte ± Standardabweichungen.

Bei fehlender Normalverteilung sind FGF-23, pro-BNP und CRP als Median mit Interquartilsabstand angegeben.

RR systolisch und RR diastolisch wurden bei 1.308 Studienteilnehmern erfasst sowie die HF bei 1.306 Teilnehmern. Die EF wurde bei 1.022 Teilnehmern bestimmt, CRP bei 1.300 Teilnehmern sowie Gesamtcholesterin, Triglyzeride und HDL bei 1.303 Teilnehmern. LDL wurde bei 1.302 Teilnehmern, Plasmacalcium bei 1.305 Teilnehmern, Plasmaphosphat bei 1.287 und pro-BNP bei 815 Teilnehmern bestimmt.

EF: Ejektionsfraktion; BMI: Body-Mass-Index; CRP: C-reaktives Protein; HDL: high density protein; LDL: low density protein; RR: Blutdruck; HF: Herzfrequenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FGF-23: fibroblast growth factor 23; pro-BNP: pro brain natriuretic peptide

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

	Gesamtkohorte (n = 1.309)	eGFR > 60 ml/min/1,73 m ² (n = 1.026)	eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m ² (n = 283)	p
Bekannte KHK vor Aufnahme	688 (53 %)	513 (50 %)	175 (62 %)	< 0,001
KHK	940 (72 %)	715 (70 %)	225 (80 %)	0,009
1-Gefäßerkrankung	194 (15 %)	149 (15 %)	45 (16 %)	
2-Gefäßerkrankung	300 (23 %)	233 (23 %)	67 (24 %)	
3-Gefäßerkrankung	446 (34 %)	333 (33 %)	113 (40 %)	
AMI	427 (33 %)	310 (30 %)	117 (41 %)	< 0,001
Bypass	143 (11 %)	99 (10 %)	44 (16 %)	0,005
Apoplex	104 (8 %)	72 (7 %)	32 (11 %)	0,018
Carotis Stent	21 (2 %)	15 (2 %)	6 (2 %)	0,435
Carotis TEA	14 (1 %)	7 (1 %)	7 (3 %)	0,009
periph. Bypass TEA	33 (3 %)	23 (2 %)	10 (4 %)	0,220
periph. Amputation	5 (0,4 %)	2 (0,2 %)	3 (1 %)	0,037
cerebrovaskuläre Ereignisse	128 (10 %)	86 (8 %)	42 (15 %)	0,001
pAVK	91 (7 %)	66 (6 %)	25 (9 %)	0,160

Einheit, wenn nicht anders angegeben: Anzahl

KHK: koronare Herzerkrankung; 1-, 2-, 3-Gefäßerkrankung: eine oder mehrere hochgradige Stenosen in einem Hauptast, in zwei oder in drei Hauptästen der Koronararterien; AMI: akuter Myokardinfarkt; TEA: Thrombendarteriektomie; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Tabelle 3: Medikation bei Studieneinschluss

	Gesamtkohorte (n = 1.309)	eGFR > 60 ml/min/1,73 m ² (n = 1.026)	eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m ² (n = 283)	p
BB	964 (74 %)	736 (72 %)	228 (81 %)	0,005
ACE-Inhibitoren	760 (58 %)	585 (57 %)	175 (62 %)	0,210
Thrombozytenaggregationshemmer	976 (75 %)	769 (75 %)	207 (73 %)	0,354
Statine	770 (59 %)	580 (57 %)	190 (67 %)	0,002
ARB	262 (20 %)	185 (18 %)	77 (27 %)	0,002
Diuretika	620 (47 %)	407 (40 %)	213 (75 %)	< 0,001

Einheit, wenn nicht anders angegeben: Anzahl

BB: β-Blocker; ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²) erhielten, wie in Tabelle 3 dargestellt, häufiger BB, Statine, ARB und Diuretika als Patienten mit erhaltener Nierenfunktion (eGFR > 60 ml/min/1,73 m²).

Bei der Einnahme von ACE-Inhibitoren und Thrombozytenaggregationshemmern konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit eingeschränkter und erhaltener Nierenfunktion gezeigt werden.

Tabelle 4: Korrelation von Patientencharakteristika mit FGF-23

	Gesamtkohorte (n = 1.309)	
	r	p
Alter	0,02	0,506
BMI	0,02	0,557
Plasmacalcium	0,00	0,908
eGFR	-0,13	< 0,001
CRP	0,09	0,001
Phosphat	0,11	< 0,001
Gesamtcholesterin	-0,10	< 0,001
Triglyzeride	-0,03	0,327
LDL	-0,08	0,004
HDL	-0,07	0,009
pro-BNP	0,21	< 0,001
EF	-0,12	< 0,001

Die Korrelation bei eGFR, CRP, Phosphat, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, pro-BNP und EF ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. Die EF wurde bei 1.022 Teilnehmern bestimmt, CRP bei 1.300 Teilnehmern sowie Gesamtcholesterin, Triglyzeride und HDL bei 1.303 Teilnehmern. LDL wurde bei 1.302 Teilnehmern, Plasmacalcium bei 1.305 Teilnehmern, Plasmaphosphat bei 1.287 und pro-BNP bei 815 Teilnehmern bestimmt.

r: Korrelationskoeffizient nach Pearson; BMI: Body-Mass-Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CRP: C-reaktives Protein; LDL: low density protein; HDL: high density protein; pro-BNP: pro brain natriuretic peptide; EF: Ejektionsfraktion

Wie in Tabelle 4 ersichtlich, weist die Gesamtkohorte eine signifikante Korrelation der FGF-23-Plasmaspiegel mit der EF (Abb. 1), der eGFR (Abb. 2), dem CRP und dem Phosphat sowie mit den Gesamtcholesterin-, HDL-, LDL- und pro-BNP-Plasmakonzentrationen auf. Keine Korrelation konnte zwischen FGF-23-Plasmaspiegeln und dem Alter sowie dem BMI gezeigt werden. Auch das Plasmacalcium und die Triglyzeride zeigten mit FGF-23-Plasmaspiegeln keine Korrelation.

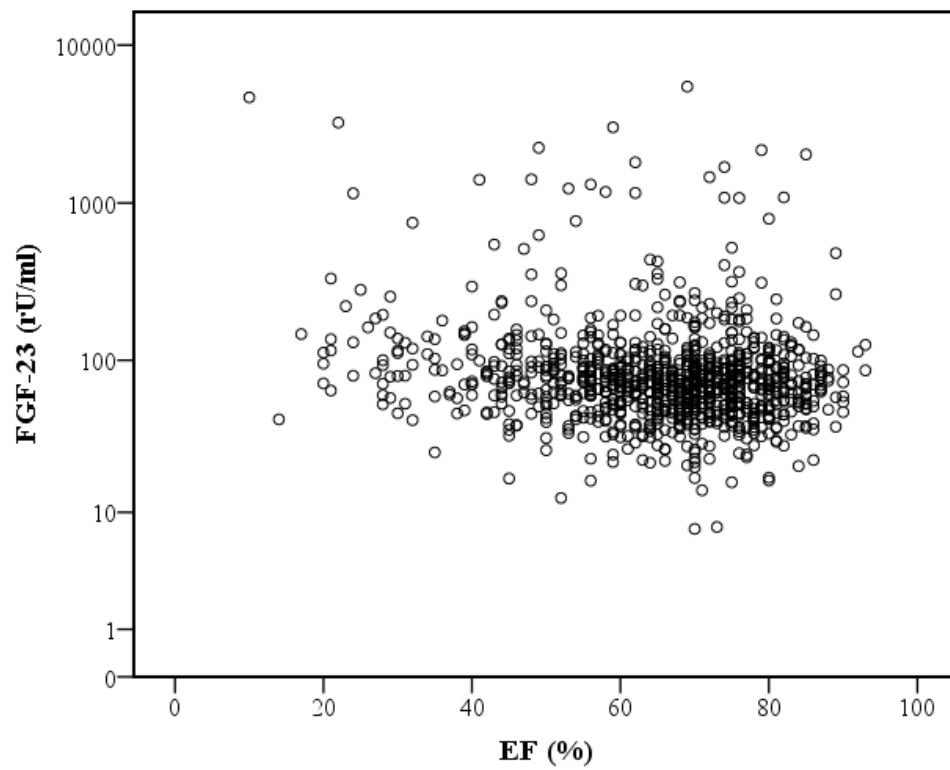


Abb. 1: Korrelation von FGF-23 und der Ejektionsfraktion (EF).

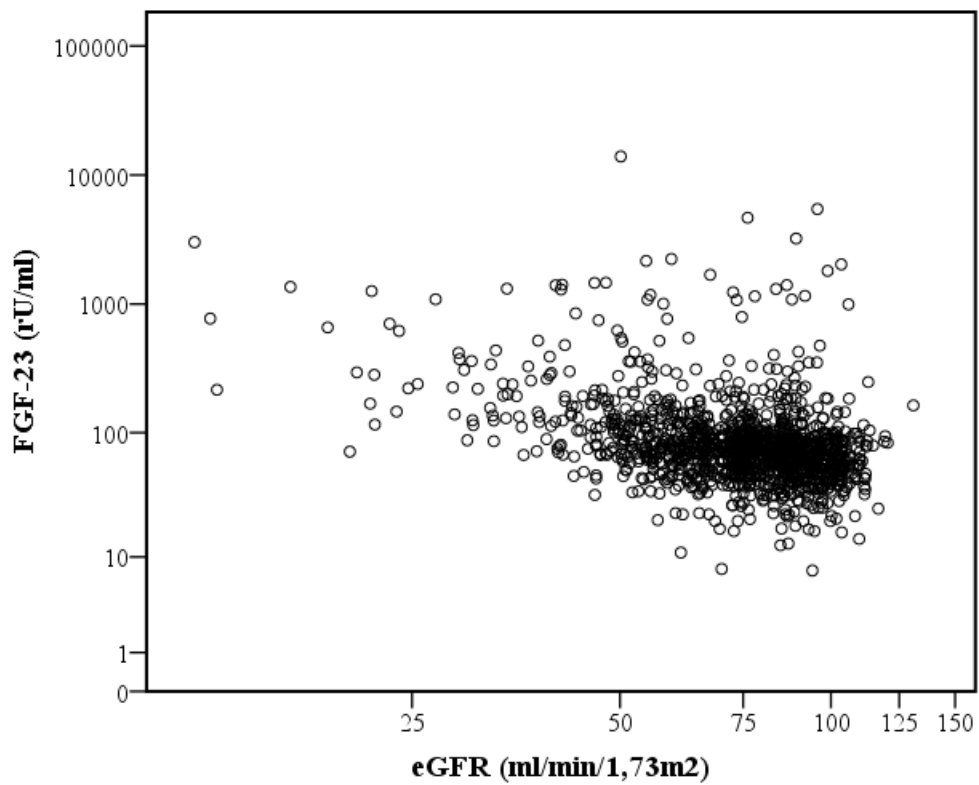


Abb. 2: Korrelation von FGF-23 und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR).

FGF-23-Plasmaspiegel und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt

Die Patienten in dem höchsten FGF-23-Quartil erreichten signifikant häufiger den vordefinierten primären Endpunkt als Patienten in dem niedrigsten FGF-23-Quartil ($p < 0.001$, Abb. 3).

Bei der Analyse des primären Endpunktes zeigte sich anhand der Nierenfunktion bei isolierter Betrachtung der Patienten mit erhaltener Nierenfunktion ein signifikanter Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,012$ bei $\text{eGFR} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Abb. 4), jedoch keine signifikante Differenz zwischen den verschiedenen FGF-23-Quartilen bei eingeschränkter Nierenfunktion ($p = 0,110$ bei $\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Abb. 5).

Nach Einteilung anhand der EF trat nur ein signifikanter Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen in der EF-Kategorie zwischen 40 % und 59 % (Abb. 7) auf, innerhalb der anderen EF-Kategorien konnte kein signifikanter Unterschied (Abb. 6 und Abb. 8) nachgewiesen werden.

Gesamtkohorte primärer Endpunkt

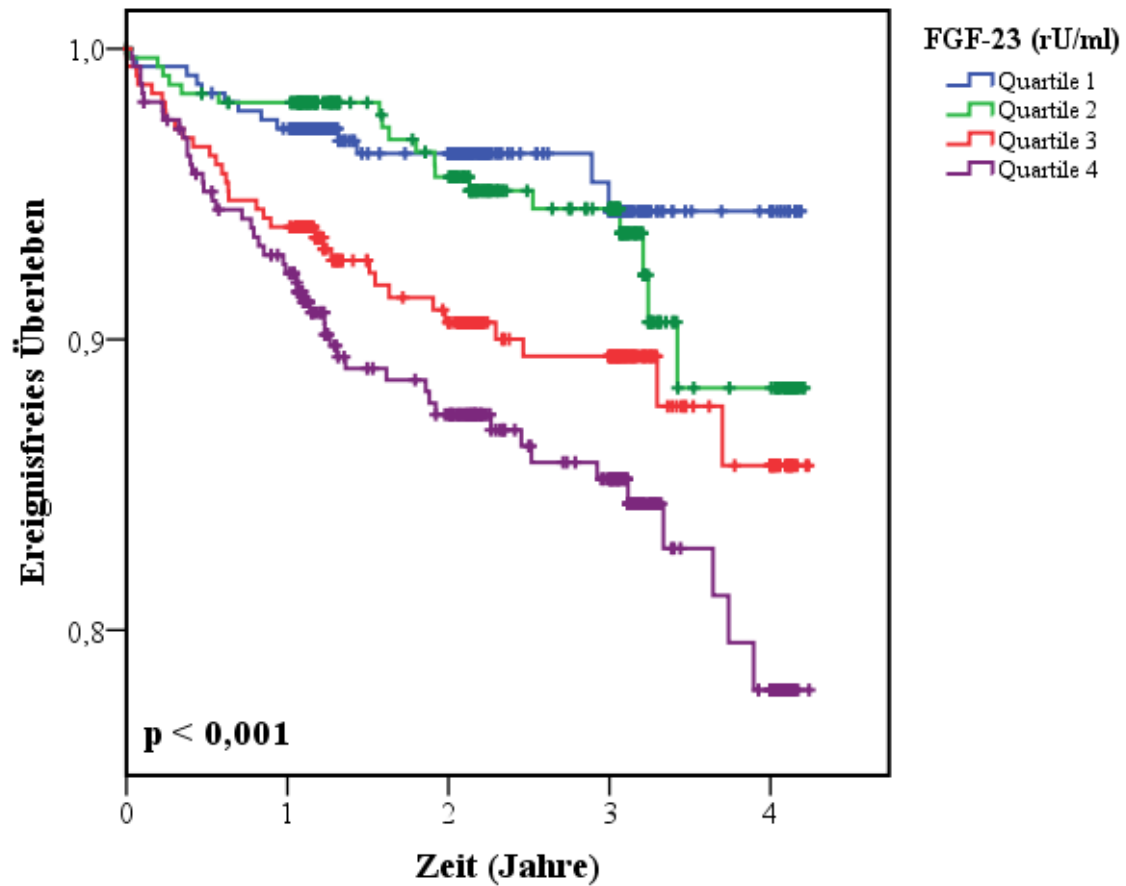


Abb. 3: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt in der Gesamtkohorte.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 7,6-53,2 rU/ml; Quartil 2: 53,3-73,7 rU/ml; Quartil 3: 73,7-103,7 rU/ml; Quartil 4: 103,8-13.920,0 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p < 0,001$).

Erhaltene Nierenfunktion (eGFR > 60 ml/min/1,73 m²)

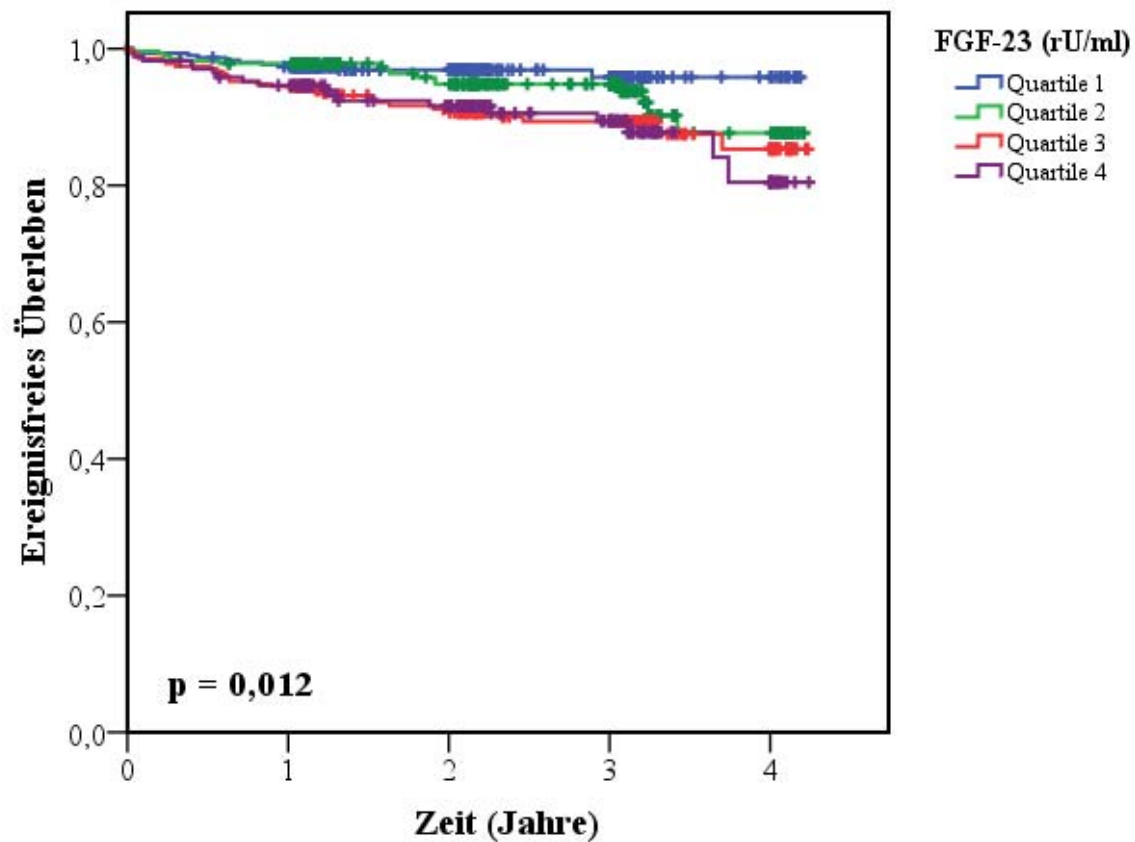


Abb. 4: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt bei erhaltener Nierenfunktion.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 7,6-53,2 rU/ml; Quartil 2: 53,3-73,6 rU/ml; Quartil 3: 73,7-103,7 rU/ml; Quartil 4: 103,9-5.452,8 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,012$).

Eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²)

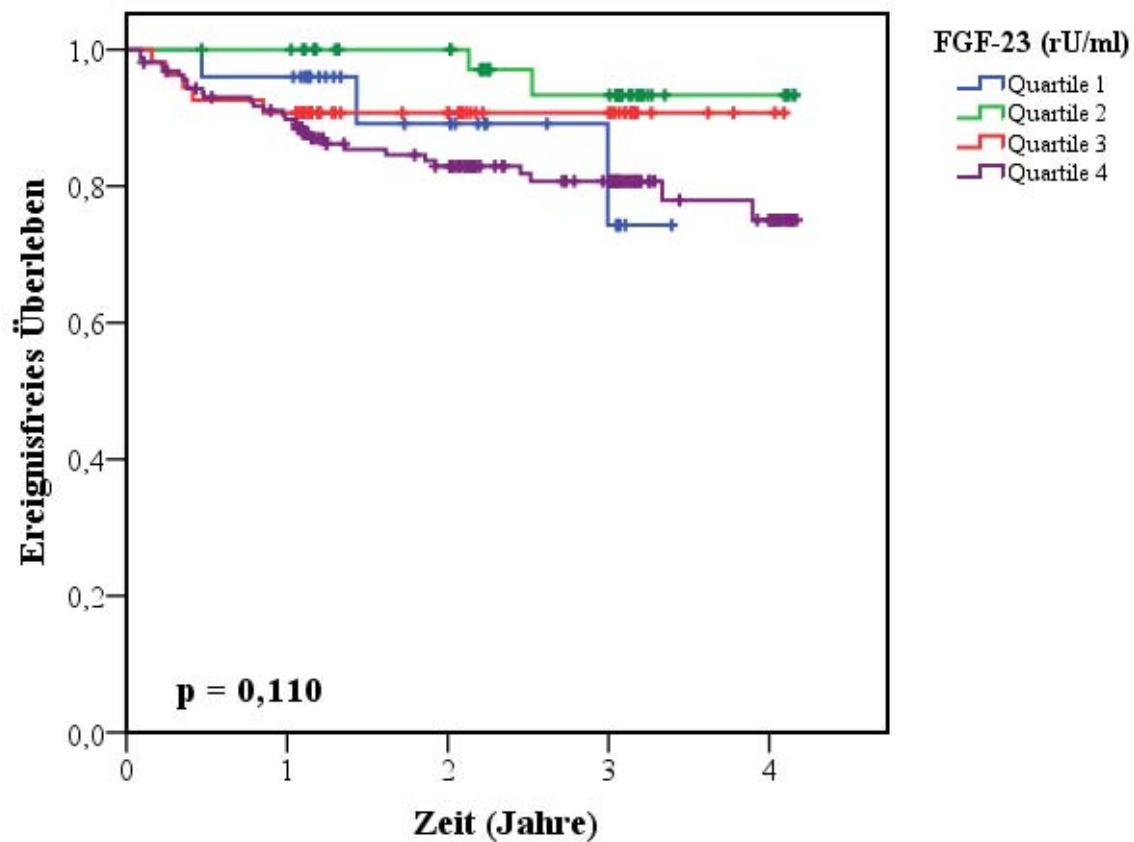


Abb. 5: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 20,2-51,5 rU/ml; Quartil 2: 53,9-73,7 rU/ml; Quartil 3: 73,9-100,9 rU/ml; Quartil 4: 103,8-13.920,0 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,110$).

Ejektionsfraktion ($EF \geq 60\%$)

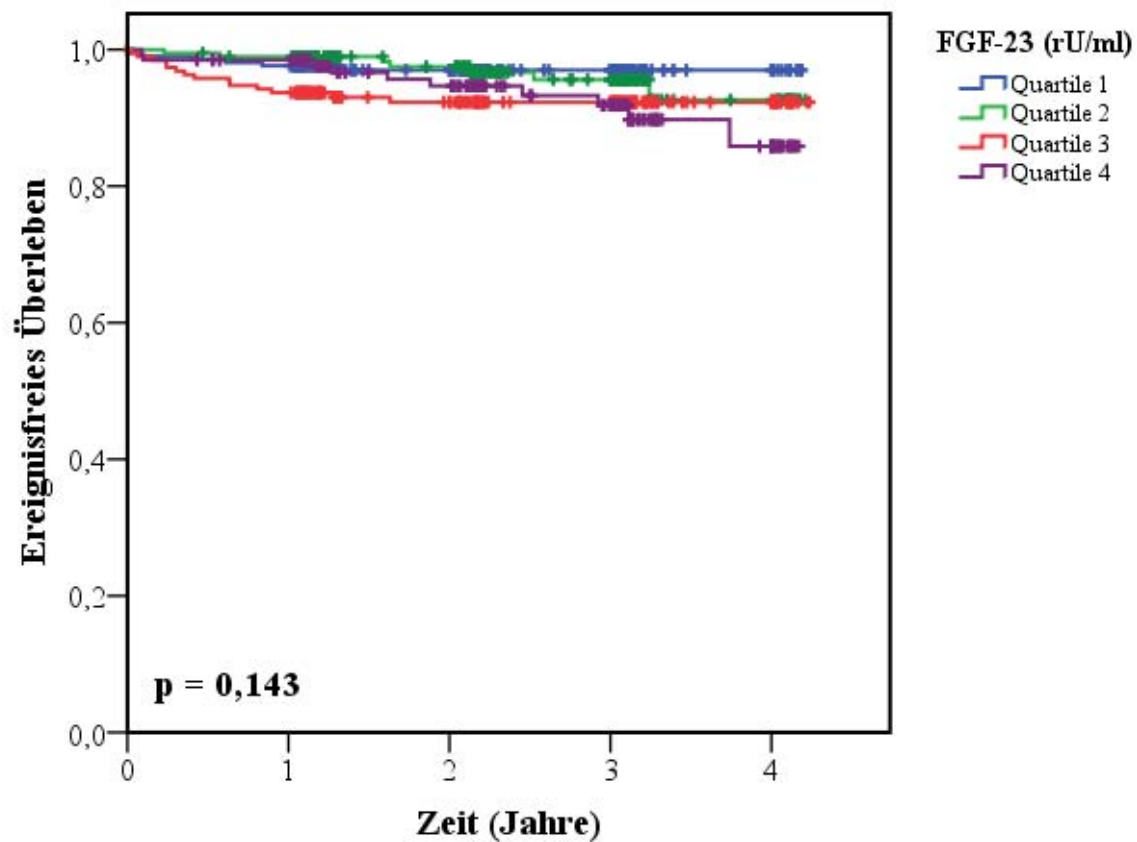


Abb. 6: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt bei $EF \geq 60\%$.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 7,6-53,2 rU/ml; Quartil 2: 53,3-73,7 rU/ml; Quartil 3: 73,7-103,7 rU/ml; Quartil 4: 103,9-5.452,8 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,143$).

Ejektionsfraktion (EF zwischen 40 % und 59 %)

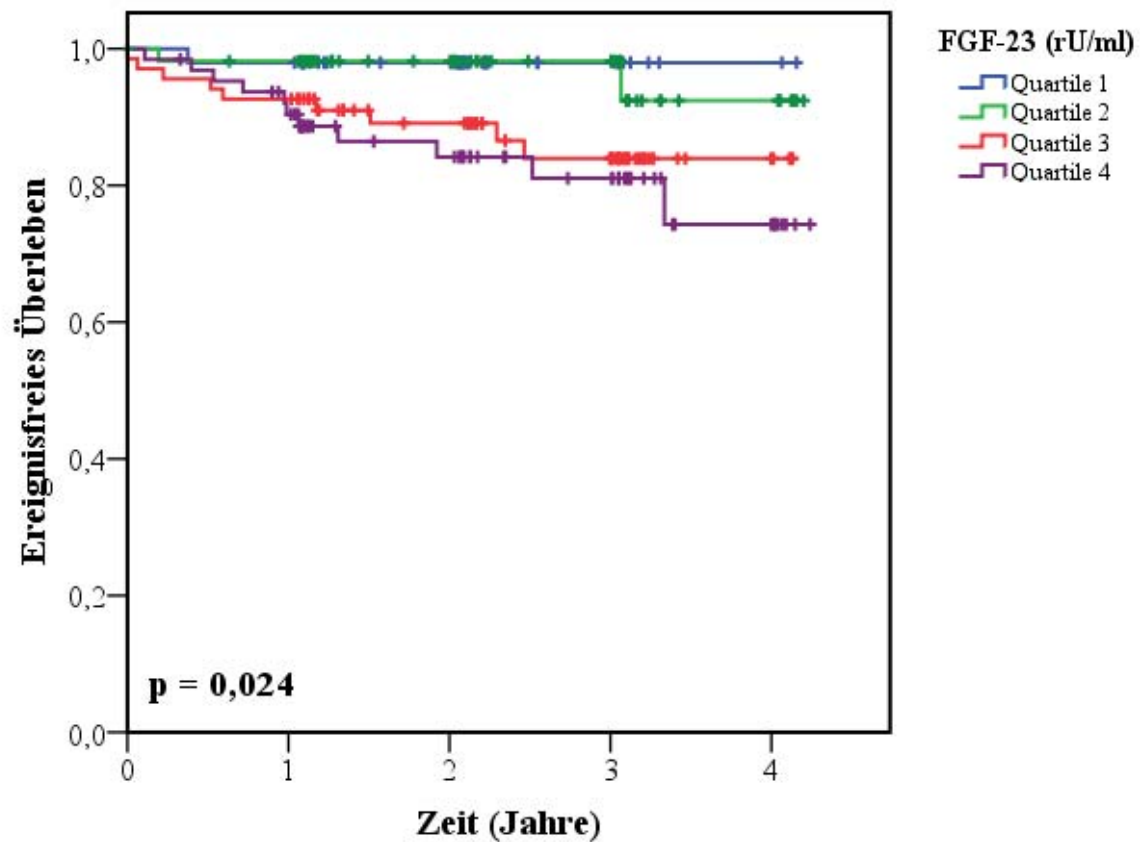


Abb. 7: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt bei EF zwischen 40 % und 59 %.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 12,6-52,9 rU/ml; Quartil 2: 53,3-73,5 rU/ml; Quartil 3: 73,7-102,8 rU/ml; Quartil 4: 104,1-3.014,7 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,024$).

Ejektionsfraktion (EF < 40 %)

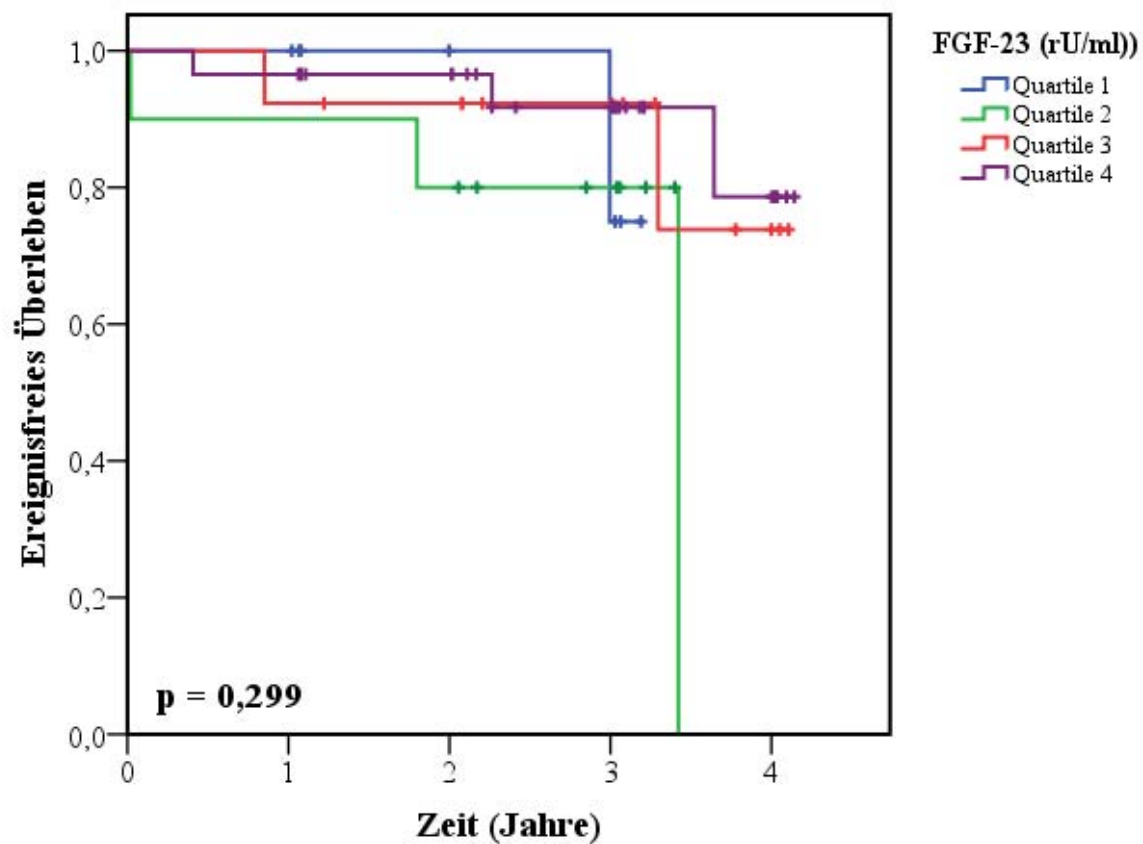


Abb. 8: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt bei EF < 40 %.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 25,4-52,6 rU/ml; Quartil 2: 57,1-71,1 rU/ml; Quartil 3: 78,4-102,7 rU/ml; Quartil 4: 109,5-4.665,9 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,299$).

FGF-23-Plasmaspiegel und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität

In der Gesamtkohorte zeigte sich nach Stratifizierung der Patienten anhand ihrer FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) bezüglich des Endpunktes Mortalität (Abb. 9): Die Patienten in dem höchsten FGF-23-Quartil erlitten deutlich häufiger den Endpunkt Mortalität als Patienten in dem niedrigsten FGF-23-Quartil.

Auch nach Einteilung der Patienten anhand der Nierenfunktion präsentierten die Subgruppen eine signifikante Differenz hinsichtlich des Endpunktes Mortalität, wobei auch hier die Patienten in dem höchsten Quartil die meisten Ereignisse aufwiesen ($p = 0,005$ bei $\text{eGFR} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Abb. 10; $p = 0,009$ bei $\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Abb. 11).

Ebenfalls konnte nach Einteilung anhand der EF in zwei der drei EF-Kategorien ($\text{EF} \geq 60 \%$, $\text{EF } 40 \%-59 \%$, $\text{EF} < 40 \%$) ein signifikanter Unterschied in der Mortalität in Abhängigkeit von den FGF-23-Plasmaspiegeln dargestellt werden (Abb. 12 und Abb. 13).

Ausschließlich bei der Subgruppe mit einer $\text{EF} < 40 \%$ konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (Abb. 14).

Gesamtkohorte Endpunkt Mortalität

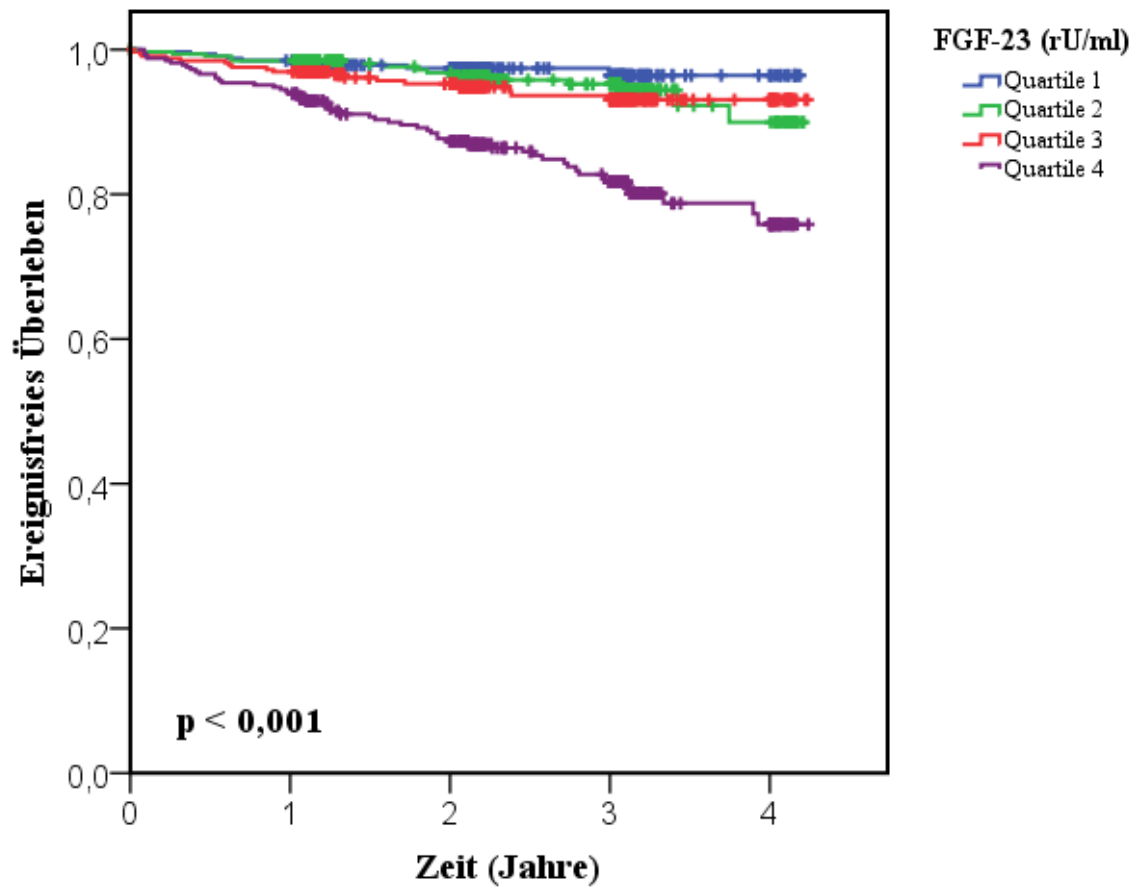


Abb. 9: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität in der Gesamtkohorte.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 7,6-53,2 rU/ml; Quartil 2: 53,3-73,7 rU/ml; Quartil 3: 73,7-103,7 rU/ml; Quartil 4: 103,8-13.920,0 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p < 0,001$).

Erhaltene Nierenfunktion (eGFR > 60 ml/min/1,73 m²)

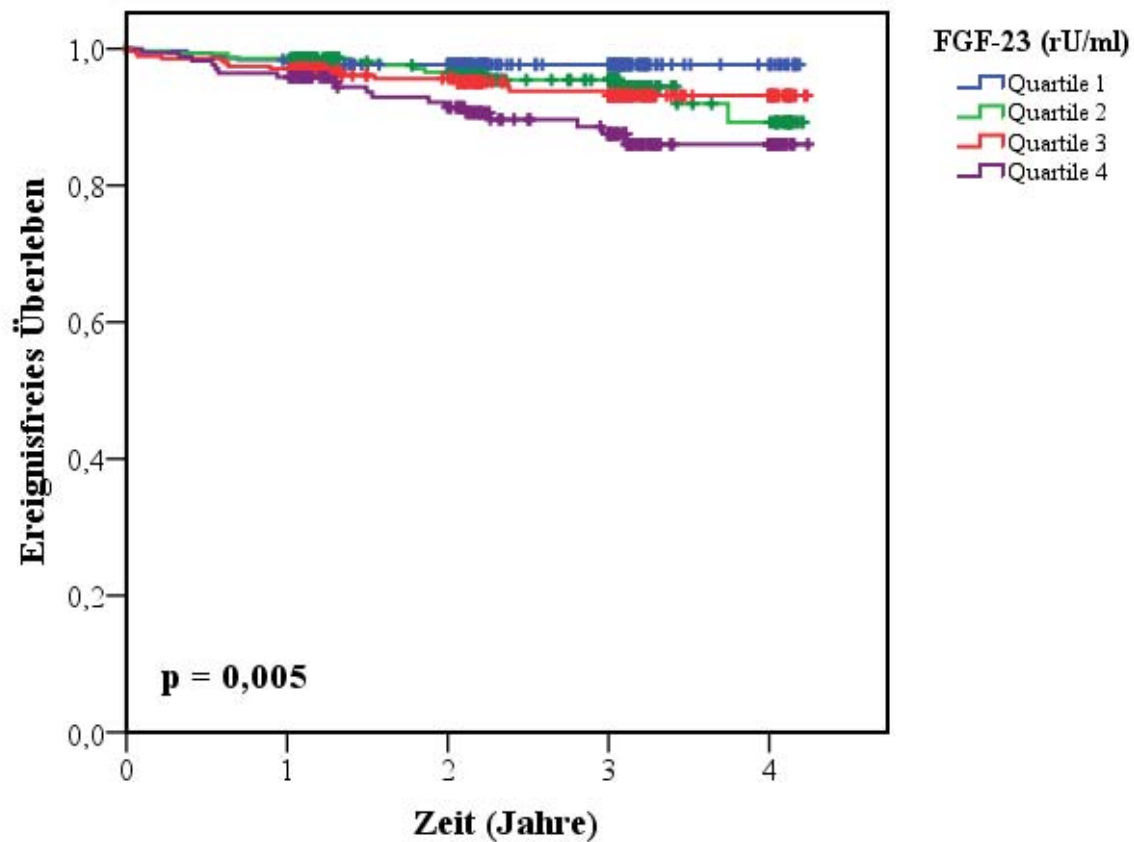


Abb. 10: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität bei erhaltener Nierenfunktion.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 7,6-53,2 rU/ml; Quartil 2: 53,3-73,6 rU/ml; Quartil 3: 73,7-103,7 rU/ml; Quartil 4: 103,9-5.452,8 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,005$).

Eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²)

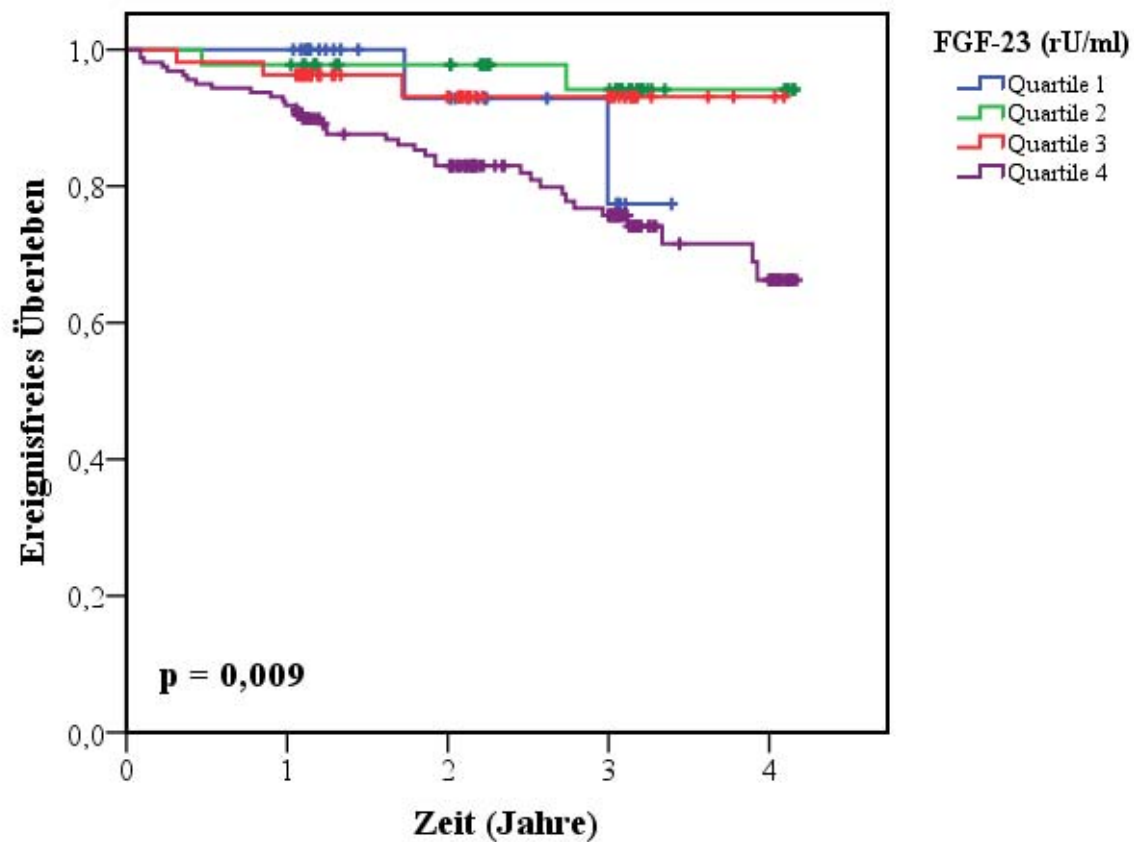


Abb. 11: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 20,2-51,5 rU/ml; Quartil 2: 53,9-73,7 rU/ml; Quartil 3: 73,9-100,9 rU/ml; Quartil 4: 103,8-13.920,0 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,009$).

Ejektionsfraktion ($EF \geq 60\%$)

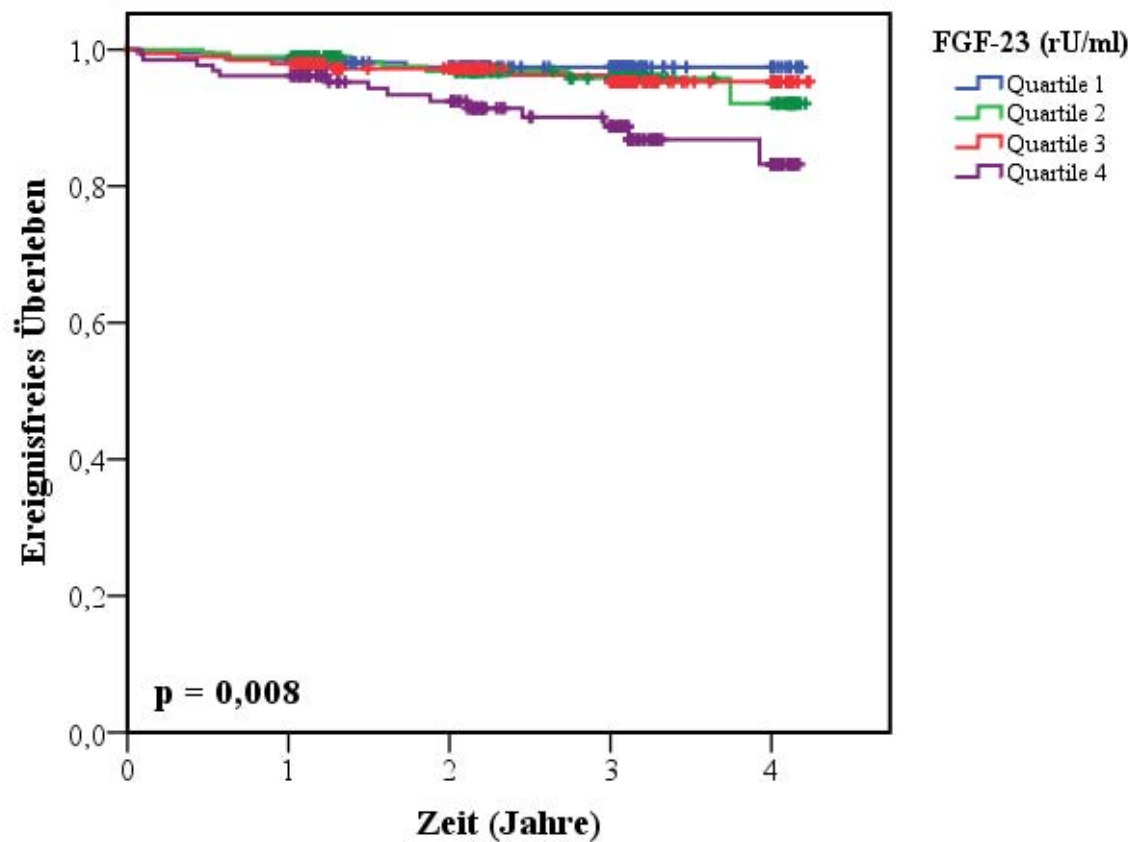


Abb. 12: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität bei $EF \geq 60\%$.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 7,6-53,2 rU/ml; Quartil 2: 53,3-73,7 rU/ml; Quartil 3: 73,7-103,7 rU/ml; Quartil 4: 103,9-5452,8 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,008$).

Ejektionsfraktion (EF zwischen 40 % und 59 %)

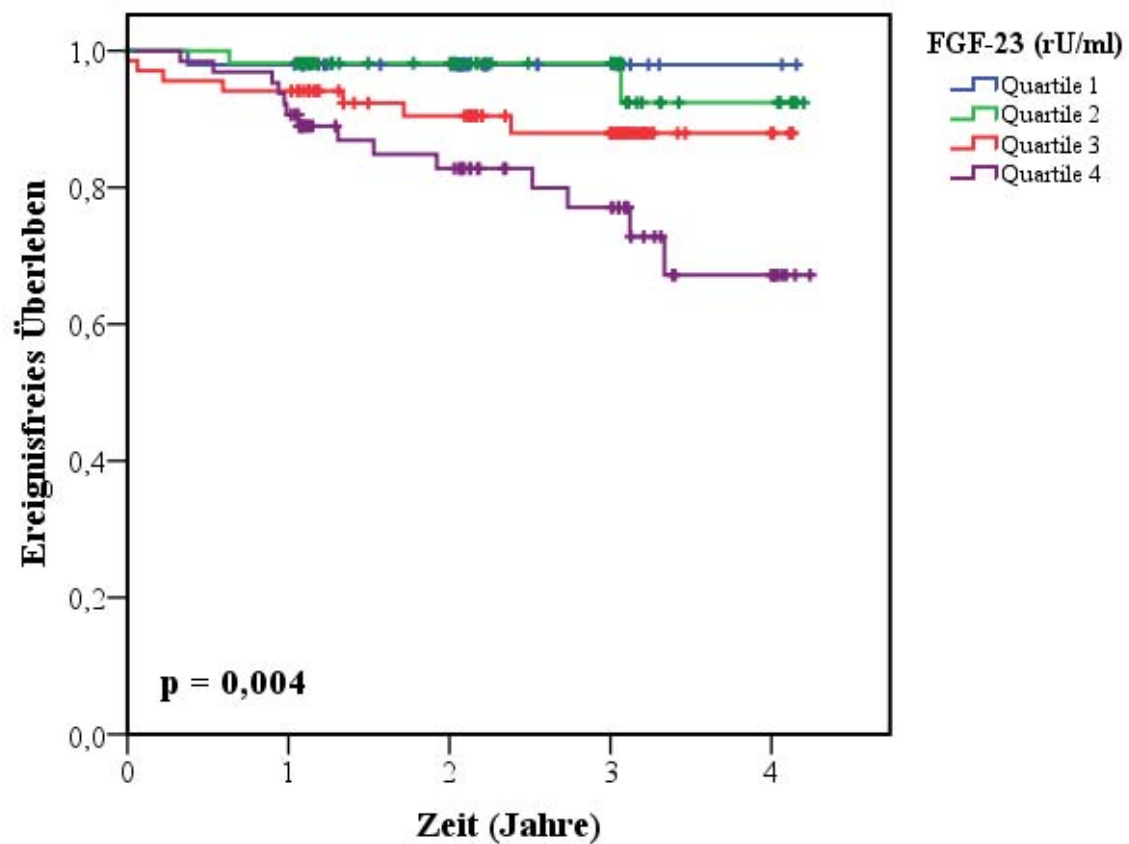


Abb. 13: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität bei EF zwischen 40 % und 59 %.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 12,6-52,9 rU/ml; Quartil 2: 53,3-73,5 rU/ml; Quartil 3: 73,7-102,8 rU/ml; Quartil 4: 104,1-3.014,7 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,004$).

Ejektionsfraktion (EF < 40 %)

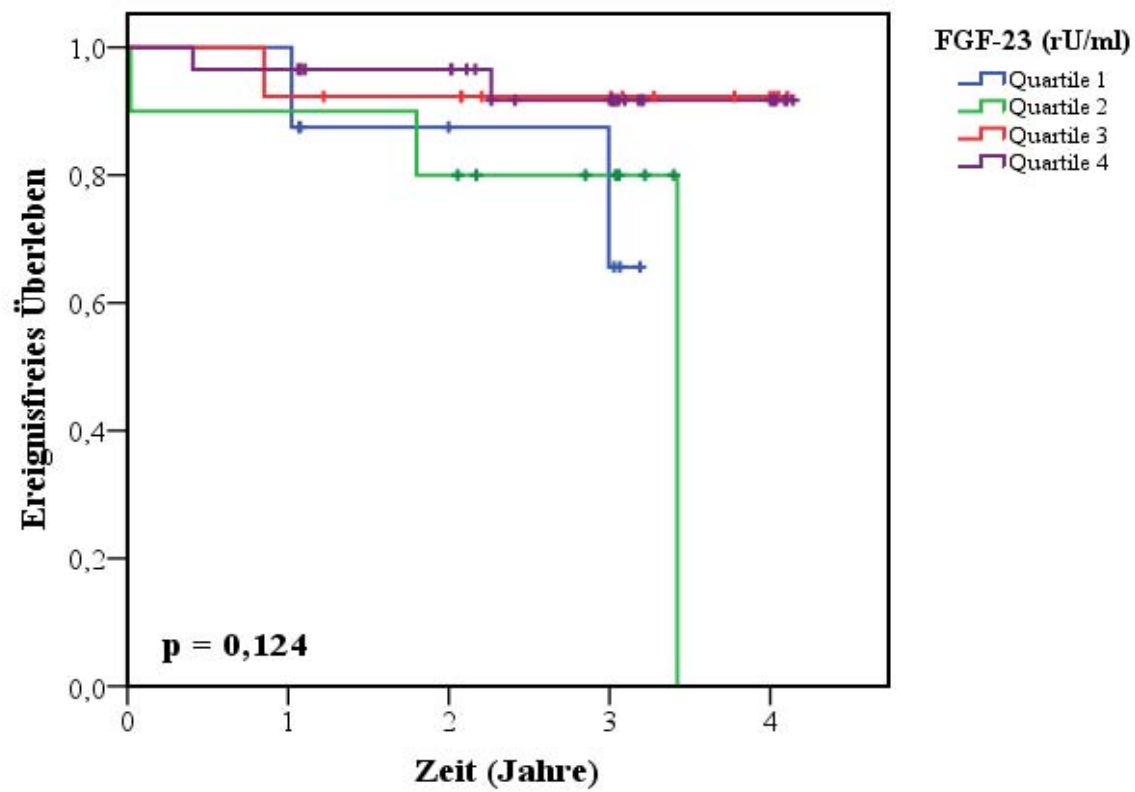


Abb. 14: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität bei EF < 40 %.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 25,4-52,6 rU/ml; Quartil 2: 57,1-71,1 rU/ml; Quartil 3: 78,4-102,7 rU/ml; Quartil 4: 109,5-4.665,9 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,124$).

FGF-23-Plasmaspiegel und ereignisfreies Überleben für kardiovaskuläre Ereignisse

In der Gesamtkohorte zeigte sich nach Stratifizierung der Patienten anhand ihrer FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) bezüglich der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse (Abb. 15): Die Patienten in dem höchsten FGF-23-Quartil erlitten signifikant häufiger kardiovaskuläre Ereignisse als Patienten in dem niedrigsten FGF-23-Quartil.

Auch nach Einteilung der Patienten anhand der Nierenfunktion konnte in den Subgruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse dargestellt werden, wobei auch hier die Patienten in dem höchsten Quartil die meisten Ereignisse aufwiesen ($p = 0,013$ bei $\text{eGFR} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Abb. 16; $p = 0,050$ bei $\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Abb. 17).

Zudem ist nach Einteilung anhand der EF in einer der drei EF-Kategorien ein signifikanter Unterschied in der Rate kardiovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit von den FGF-23-Plasmaspiegeln festzustellen ($p = 0,002$ bei EF zwischen 40 % und 59 %, Abb. 19).

In den anderen beiden EF-Kategorien konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (Abb. 18 und Abb. 20).

Gesamtkohorte kardiovaskuläre Ereignisse

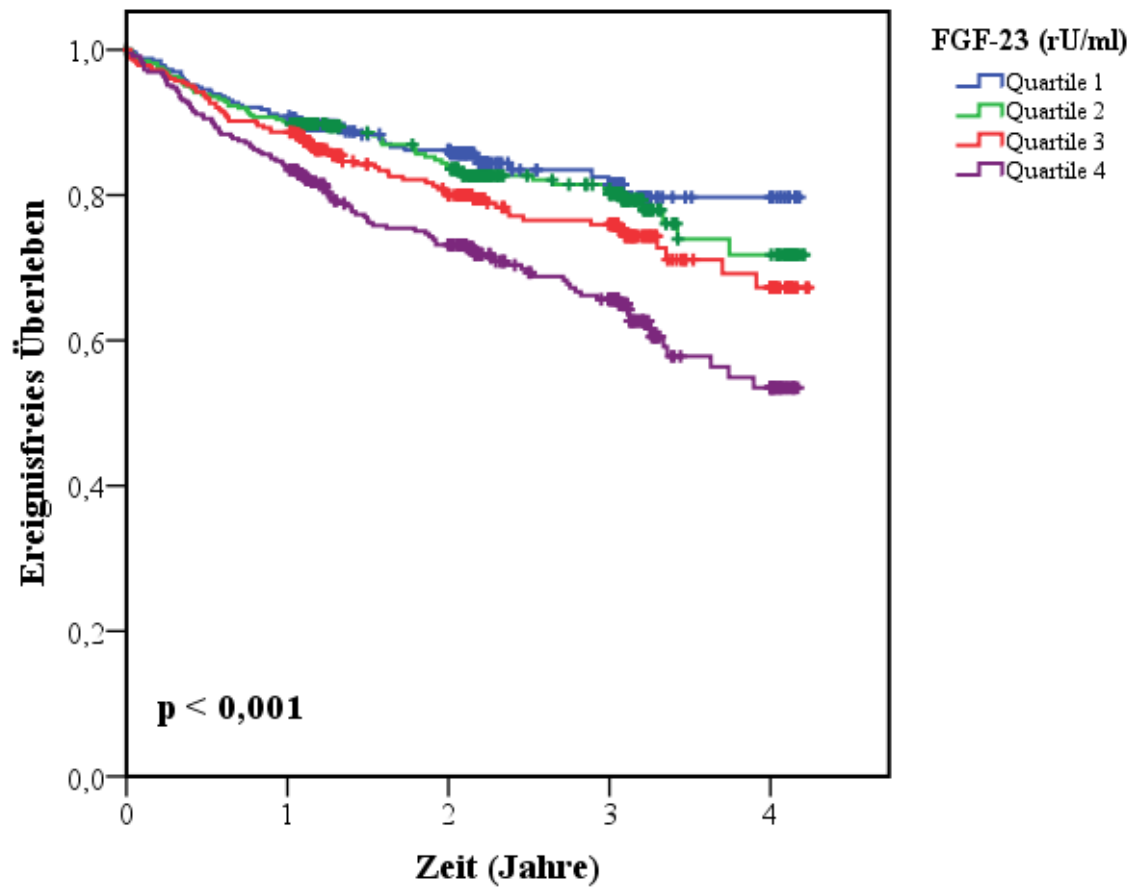


Abb. 15: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse in der Gesamtkohorte.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 7,6-53,2 rU/ml; Quartil 2: 53,3-73,7 rU/ml; Quartil 3: 73,7-103,7 rU/ml; Quartil 4: 103,8-13.920,0 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p < 0,001$).

Erhaltene Nierenfunktion (eGFR > 60 ml/min/1,73 m²)

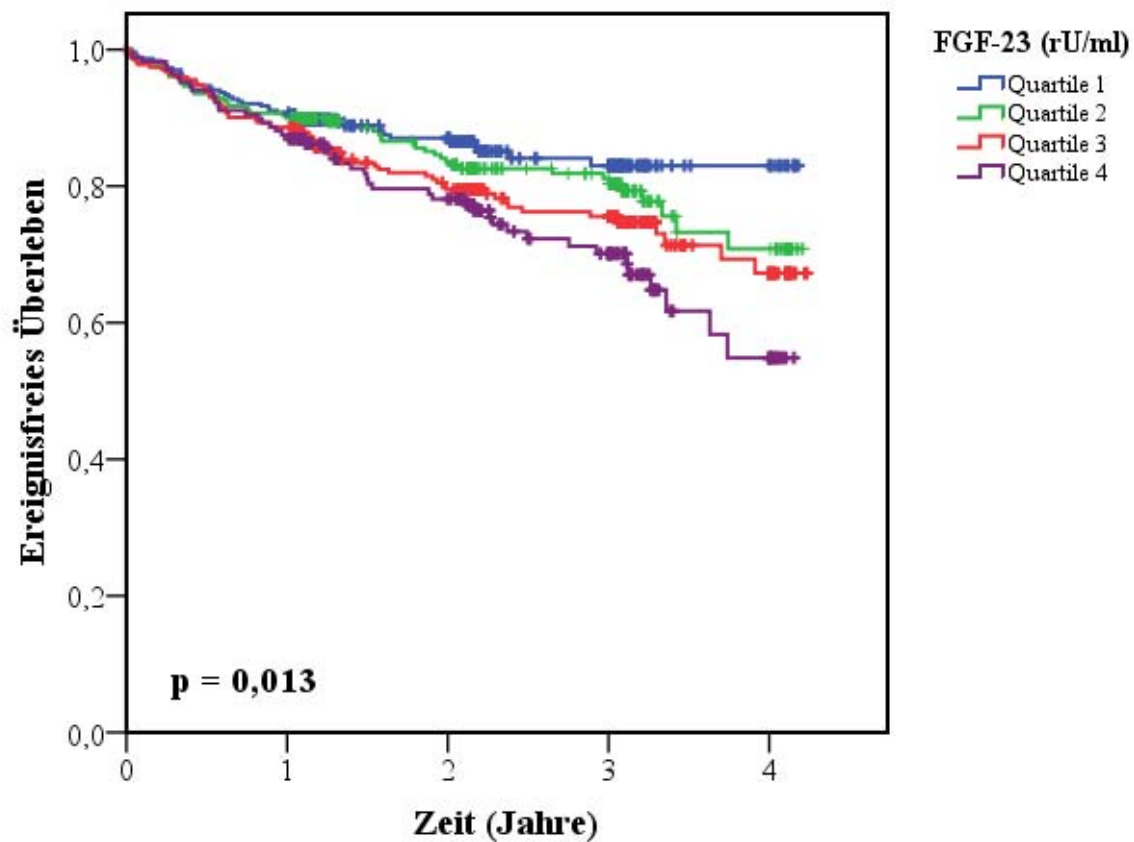


Abb. 16: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse bei erhaltener Nierenfunktion.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 7,6-53,2 rU/ml; Quartil 2: 53,3-73,6 rU/ml; Quartil 3: 73,7-103,7 rU/ml; Quartil 4: 103,9-5.452,8 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,013$).

Eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²)

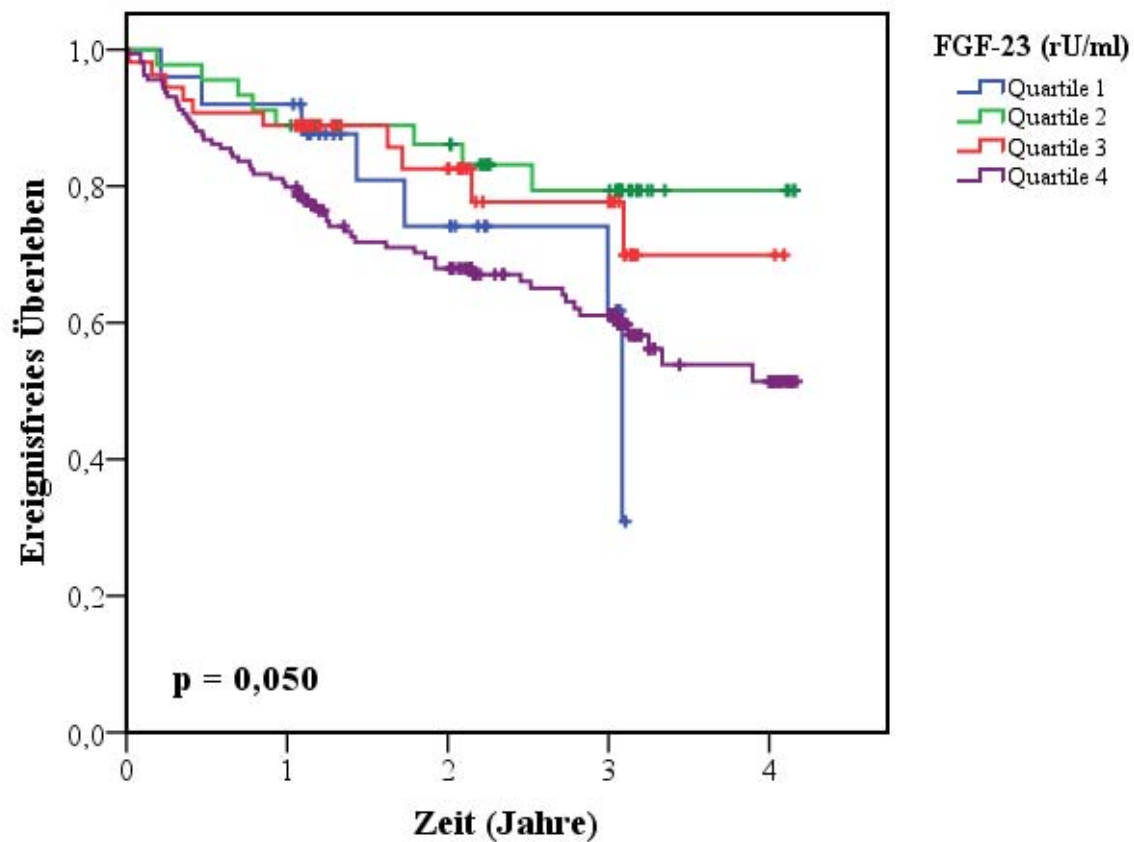


Abb. 17: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 20,2-51,5 rU/ml; Quartil 2: 53,9-73,7 rU/ml; Quartil 3: 73,9-100,9 rU/ml; Quartil 4: 103,8-13.920,0 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,050$).

Ejektionsfraktion ($EF \geq 60\%$)

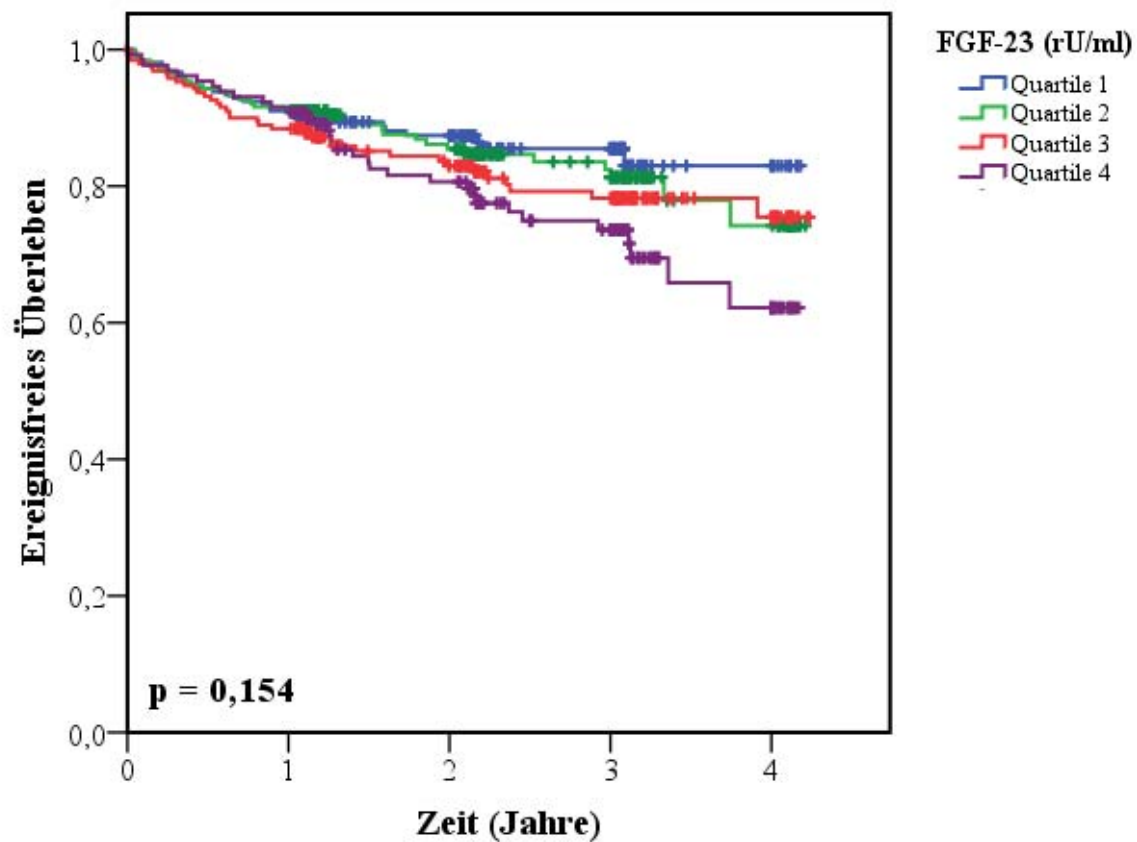


Abb. 18: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse bei $EF \geq 60\%$.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 7,6-53,2 rU/ml; Quartil 2: 53,3-73,7 rU/ml; Quartil 3: 73,7-103,7 rU/ml; Quartil 4: 103,9-5.452,8 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,154$).

Ejektionsfraktion (EF zwischen 40 % und 59 %)

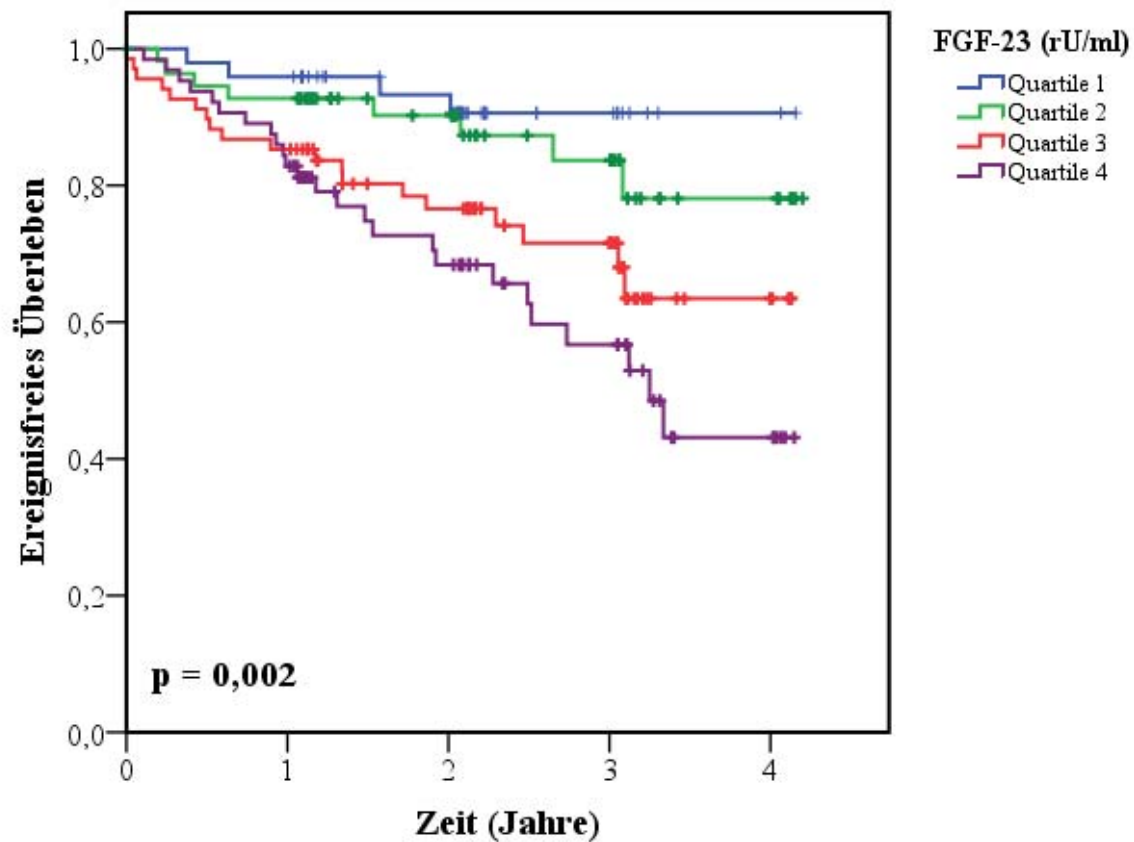


Abb. 19: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse bei EF zwischen 40 % und 59 %.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 12,6-52,9 rU/ml; Quartil 2: 53,3-73,5 rU/ml; Quartil 3: 73,7-102,8 rU/ml; Quartil 4: 104,1-3014,7 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,002$).

Ejektionsfraktion (EF < 40 %)

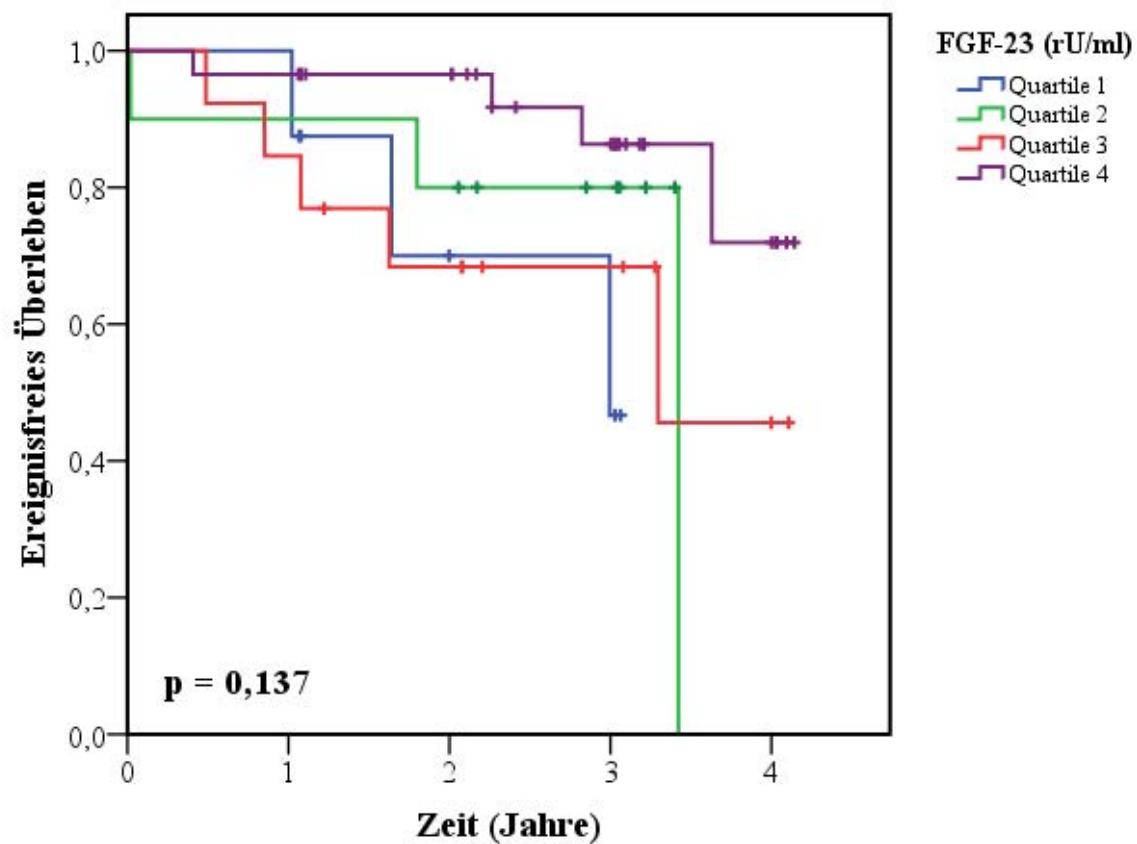


Abb. 20: FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse bei EF < 40 %.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der FGF-23-Plasmaspiegel in Quartile (Quartil 1: 25,4-52,6 rU/ml; Quartil 2: 57,1-71,1 rU/ml; Quartil 3: 78,4-102,7 rU/ml; Quartil 4: 109,5-4665,9 rU/ml). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde mit nachfolgender Log-Rank-Testung vorgenommen und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den FGF-23-Quartilen ($p = 0,137$).

Cox-Regressionsmodelle

Sowohl in der Analyse des primären Endpunktes (Tabelle 5) als auch der sekundären Endpunkte kardiovaskuläre Ereignisse (Tabelle 7) und Mortalität (Tabelle 6) zeigt sich in den höchsten FGF-23-Quartilen ein gesteigertes Risiko für die Inzidenz der vordefinierten Endpunkte. Die Ergebnisse sind in der univariaten (Abb. 21, Abb. 23 und Abb. 25) sowie in der multivariaten Analyse (Abb. 22, Abb. 24 und Abb. 26) nach Korrektur für eGFR, Alter, Geschlecht, vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen und Phosphat auf einem statistisch signifikanten Niveau.

Somit stellen erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel auch nach Korrektur für potenzielle Störvariablen einen unabhängigen Prädiktor für den primären Endpunkt, kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität dar.

Tabelle 5: Multivariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und primärer Endpunkt

FGF-23 rU/ml	Ereignisse, n	Modell 1	Modell 2
7,6-53,2	13	-	-
53,3-73,6	18	HR 1,3 (95 % CI 0,6–2,6)	HR 1,2 (95 % CI 0,6–2,4)
73,7-103,7	32	HR 2,3 (95 % CI 1,2–4,4)	HR 2,1 (95 % CI 1,1–4,0)
103,8-13.920,0	47	HR 3,3 (95 % CI 1,8–6,2)	HR 2,8 (95 % CI 1,4–5,4)

Modell 1: univariate Analyse

Modell 2: Korrektur für eGFR, Alter, Geschlecht, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und Phosphat

Nachfolgende Abbildungen zeigen die Hazard Ratio (HR) für das Auftreten des primären Endpunktes anhand der Gegenüberstellung des ersten und des vierten Quartils.

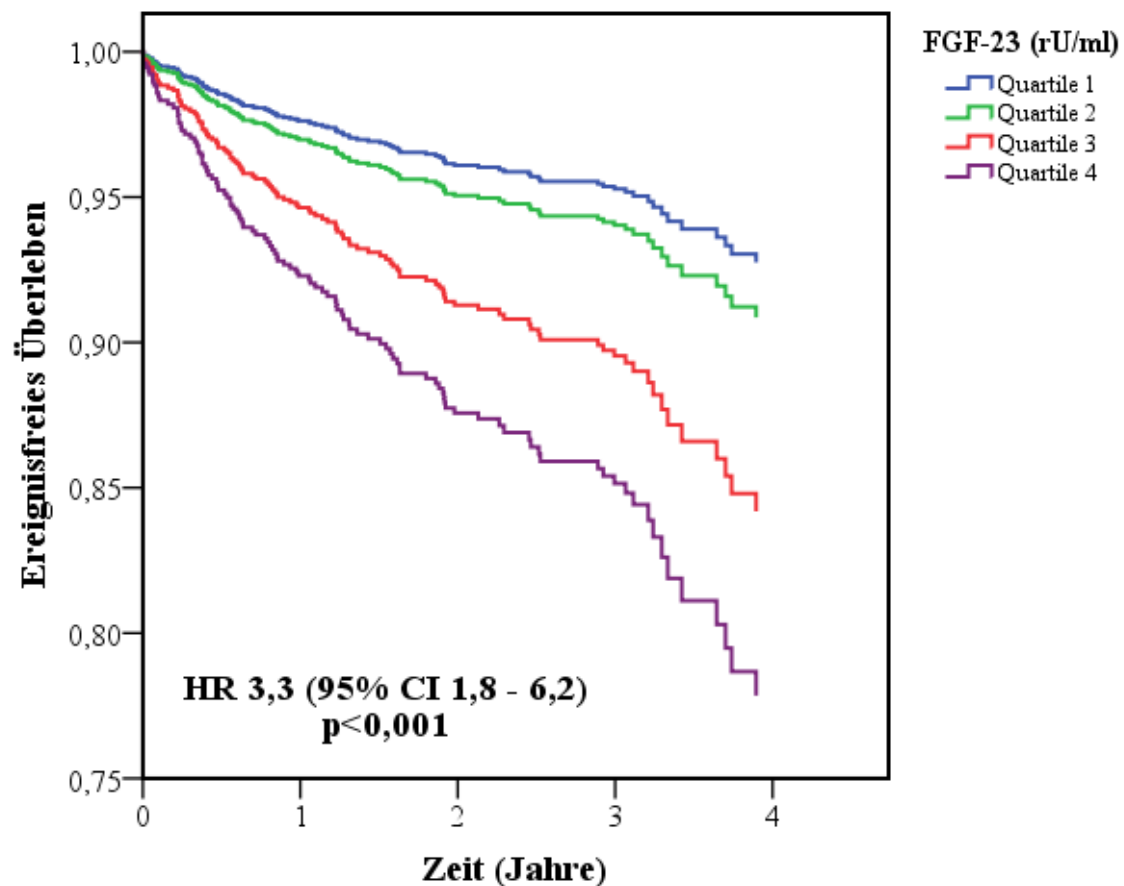


Abb. 21: Univariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben primärer Endpunkt.

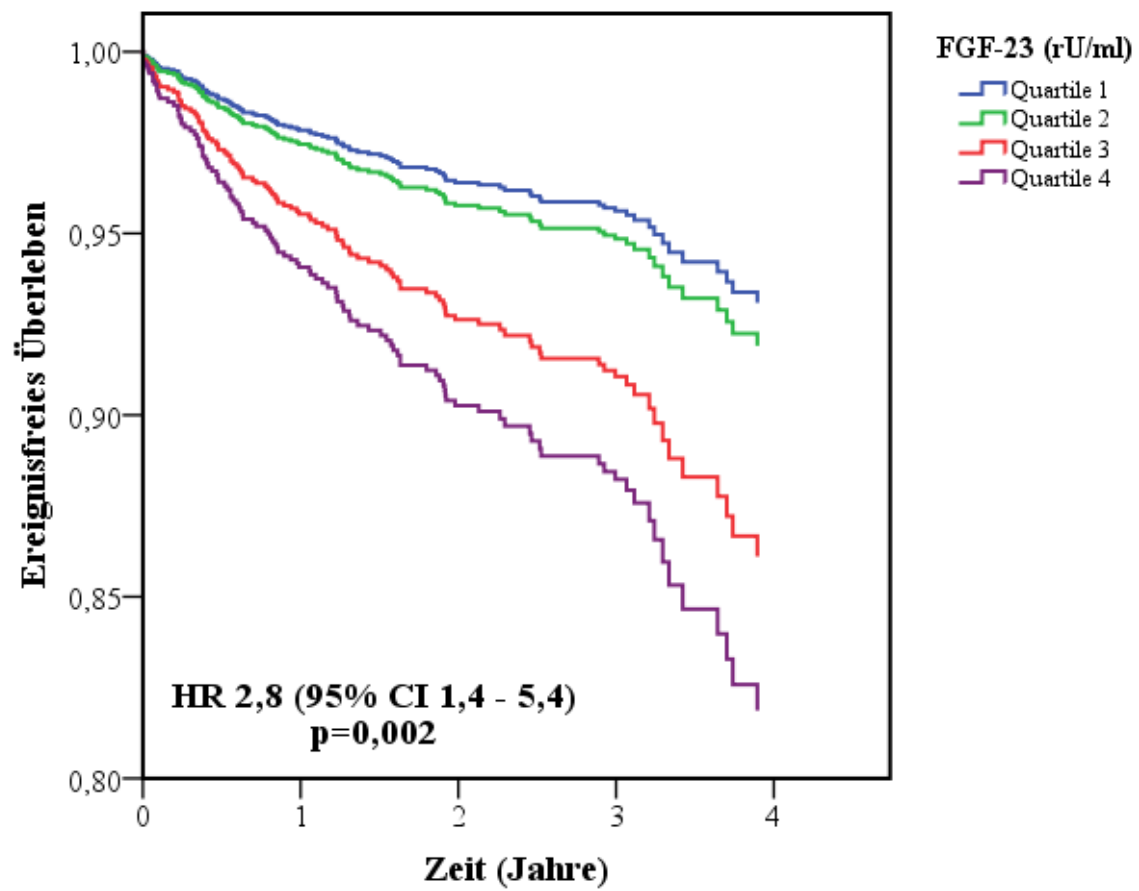


Abb. 22: Multivariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben primärer Endpunkt.

Tabelle 6: Multivariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und Mortalität

FGF-23 rU/ml	Ereignisse, n	Modell 1	Modell 2
7,6-53,2	9	-	-
53,3-73,6	15	HR 1,5 (95 % CI 0,6–3,4)	HR 1,4 (95 % CI 0,6–3,1)
73,7-103,7	18	HR 1,8 (95 % CI 0,8–4,0)	HR 1,6 (95 % CI 0,7–3,6)
103,8-13.920,0	54	HR 5,3 (95 % CI 2,6–10,7)	HR 4,2 (95 % CI 2,0–9,0)

Modell 1: univariate Analyse

Modell 2: Korrektur für eGFR, Alter, Geschlecht, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und Phosphat

Nachfolgende Abbildungen zeigen die Hazard Ratio (HR) für das Auftreten des Endpunktes Mortalität anhand der Gegenüberstellung des ersten und des vierten Quartils.

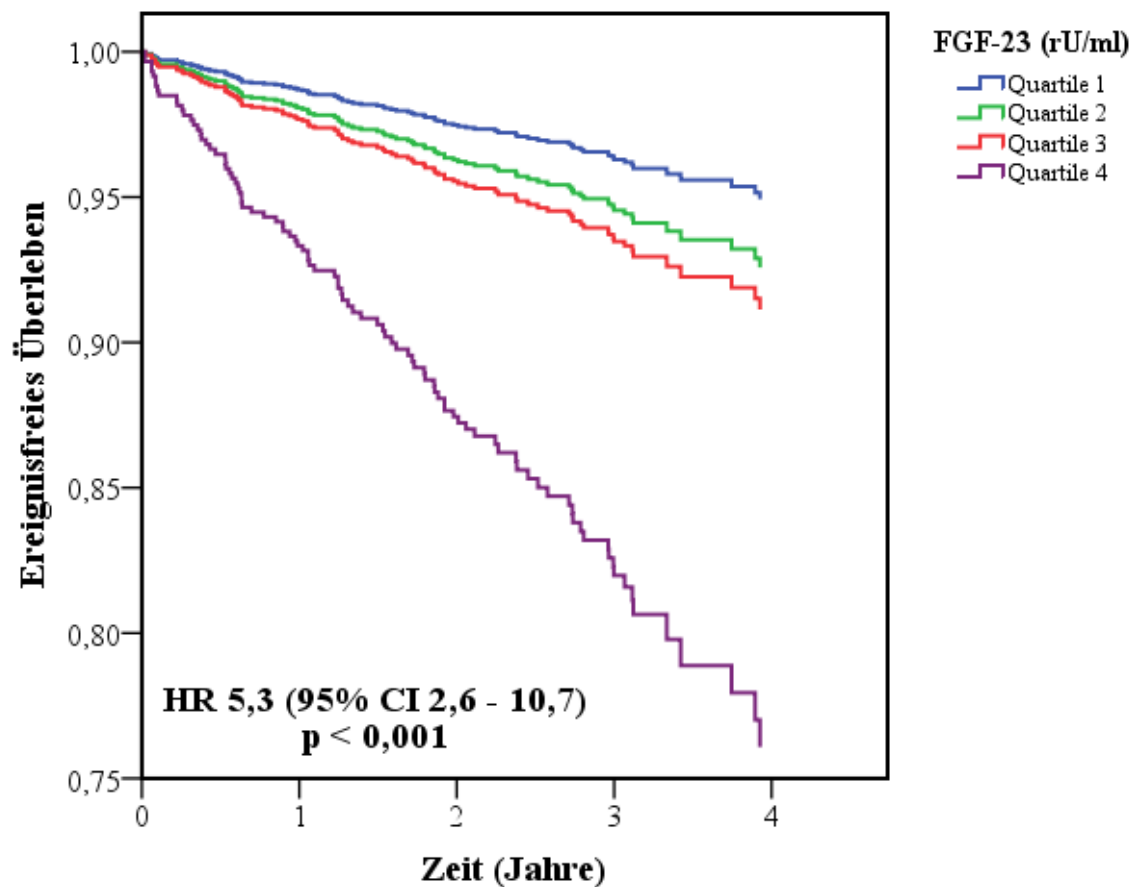


Abb. 23: Univariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität.

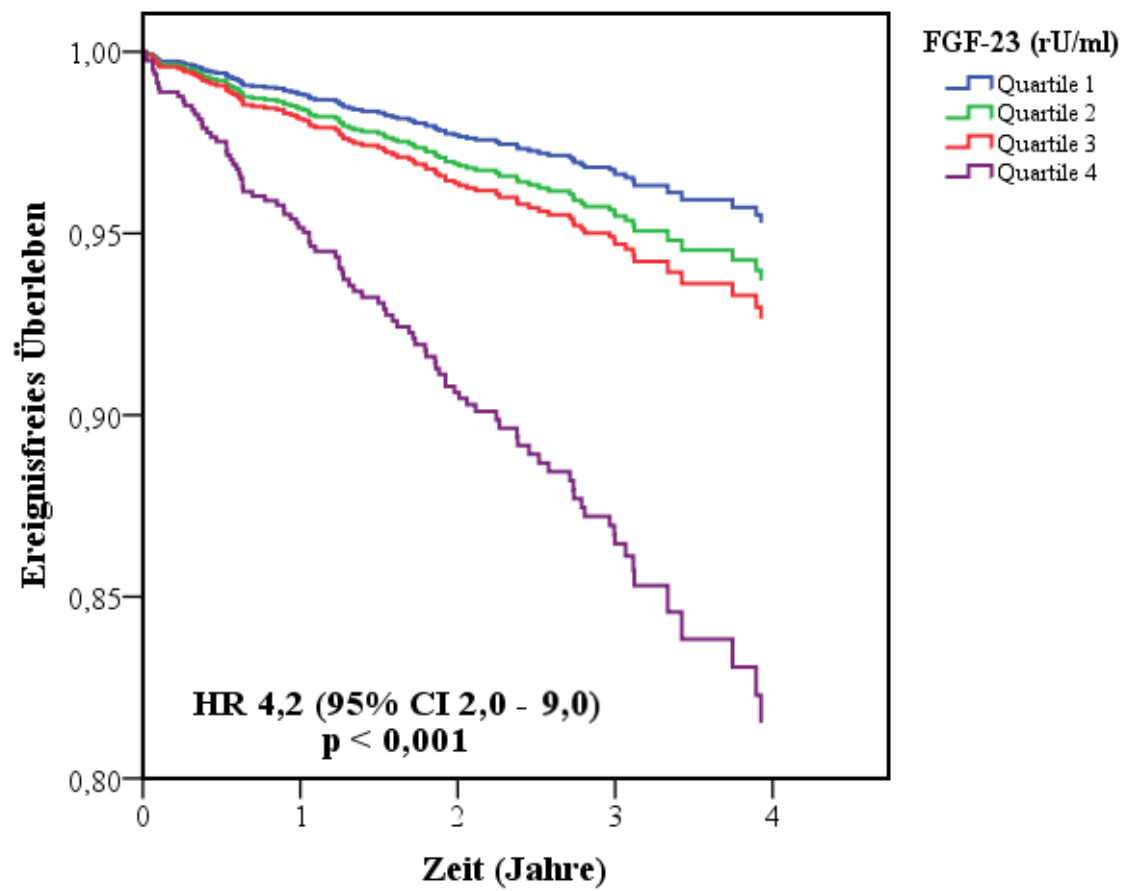


Abb. 24: Multivariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität.

Tabelle 7: Multivariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und kardiovaskuläre Ereignisse

FGF-23 rU/ml	Ereignisse, n	Modell 1	Modell 2
7,6-53,2	49	-	-
53,3-73,6	59	HR 1,1 (95 % CI 0,8–1,6)	HR 1,0 (95 % CI 0,7–1,5)
73,7-103,7	72	HR 1,4 (95 % CI 1,0–2,0)	HR 1,3 (95 % CI 0,9–1,9)
103,8-13.920,0	108	HR 2,1 (95 % CI 1,5–2,9)	HR 1,7 (95 % CI 1,2–2,5)

Modell 1: univariate Analyse

Modell 2: Korrektur für eGFR, Alter, Geschlecht, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und Phosphat

Nachfolgende Abbildungen zeigen die Hazard Ratio (HR) für das Auftreten des Endpunktes kardiovaskuläre Ereignisse anhand der Gegenüberstellung des vierten und des ersten Quartils.

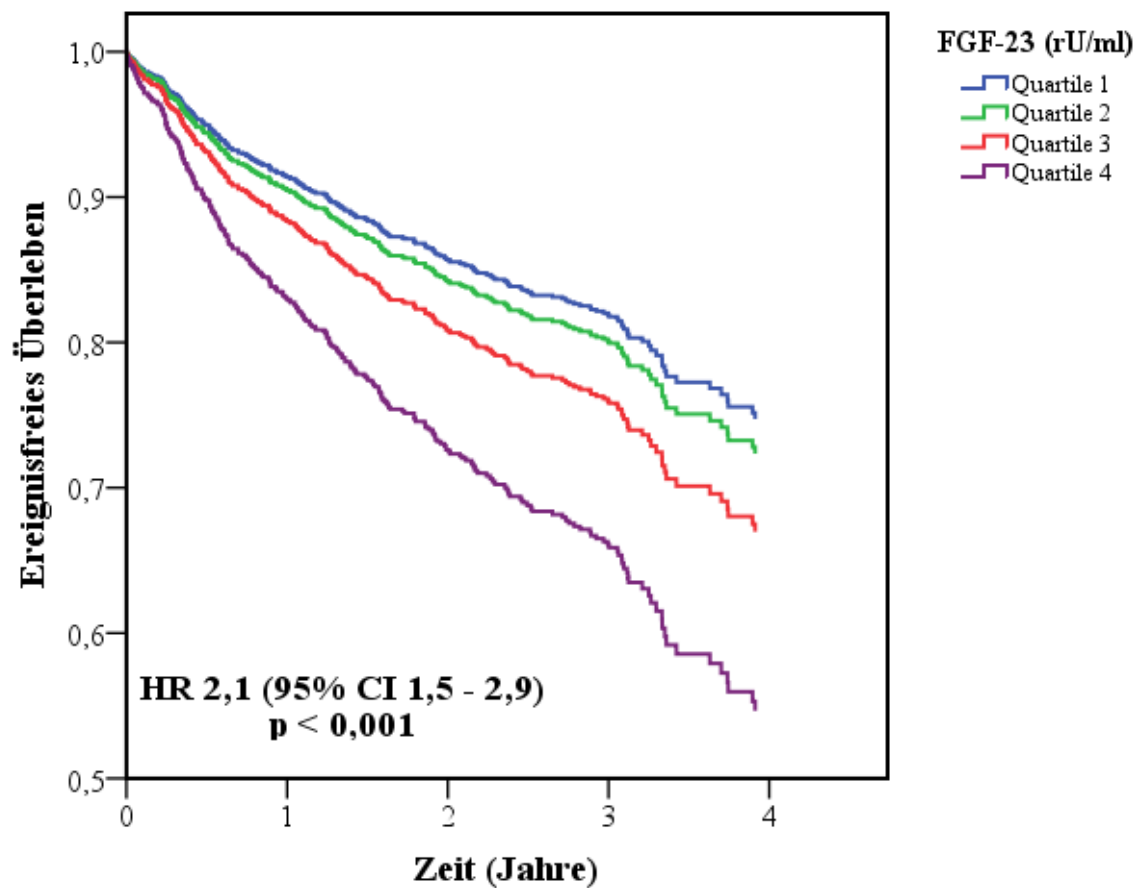


Abb. 25: Univariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse.

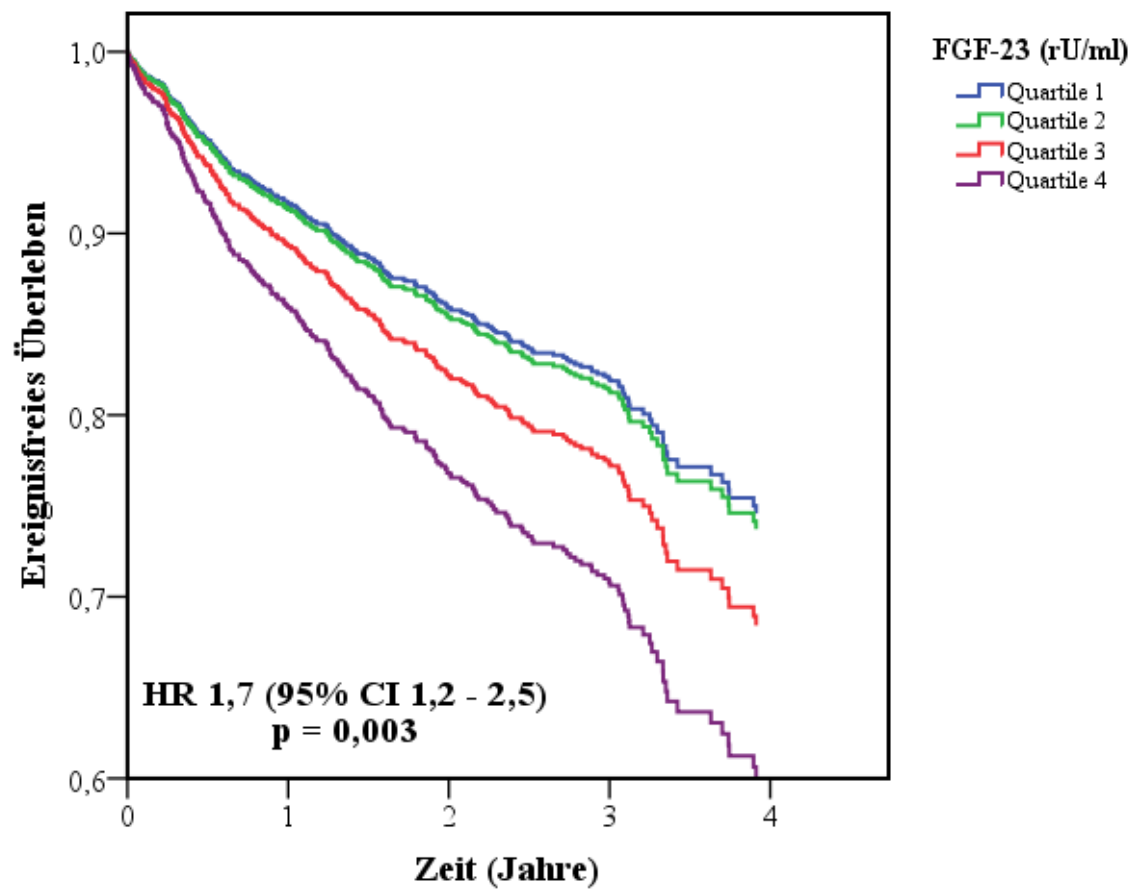


Abb. 26: Multivariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse.

Diskussion

In der vorliegenden Dissertationsarbeit konnte gezeigt werden, dass das phosphaturische Hormon FGF-23 einen unabhängigen, signifikanten Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse darstellt. Erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel korrelierten mit dem Auftreten eines vordefinierten kombinierten primären und mit sekundären Endpunkten, und zwar sowohl bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion als auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Der kombinierte primäre Endpunkt umfasste das Auftreten eines Myokardinfarktes, das Auftreten eines nichthämorrhagischen Apoplexes oder kardiovaskuläre Todesfälle. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Gesamtmortalität sowie kardiovaskuläre Ereignisse jedweder Genese.

Assoziation von FGF-23 und kardiovaskulären Ereignissen

Im Einklang mit den Ergebnissen der HOM-sweet-HOMe-Studie konstatierten diverse Forschungsarbeiten eine Assoziation erhöhter FGF-23-Plasmaspiegel mit einer gestiegenen Rate kardiovaskulärer Ereignisse. Dies konnte zunächst für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung aufgezeigt werden: In epidemiologischen Studien wurde bestätigt, dass CKD-Patienten im Vergleich zu Patienten mit erhaltender Nierenfunktion erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel aufweisen (Larsson, 2010, Faul et al., 2011, Kendrick et al., 2011, Isakova et al., 2011, Scialla et al., 2013, Scialla et al., 2014). Dieser Anstieg der FGF-23-Plasmaspiegel mit abnehmender Nierenfunktion könnte durch eine physiologische Kompensation für die Abnahme der Zahl an funktionsfähigen Nephronen, welche Phosphat ausscheiden können, bedingt sein. Somit gewährleistet FGF-23 während des Verlaufs einer chronischen Nierenerkrankung für lange Zeit normale Phosphat-Plasmaspiegel, sodass es erst im terminalen Stadium der chronischen Nierenerkrankung zu einem Anstieg der Phosphat-Plasmaspiegel kommt (Levin et al., 2007). Entgegen den zu vermutenden protektiven Eigenschaften erhöhter FGF-23-Plasmaspiegel zeigte sich im Rahmen epidemiologischer Untersuchungen, dass erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel mit einer rascheren Progression einer CKD bis hin zur chronischen Dialysepflicht sowie mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Kendrick et al., 2011) und einer erhöhten Mortalität bei CKD-Patienten assoziiert sind (Gutiérrez et al., 2008). Im Rahmen der HOST-Studie wurde untersucht, inwiefern erhöhtes FGF-23 bei CKD-Patienten als Prädiktor für Tod, kardiovaskuläre Ereignisse und chronische Dialysepflichtigkeit anzusehen ist. Dabei wurde festgestellt, dass Patienten mit erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln ein höheres Risiko für Mortalität und bestimmte Subtypen

kardiovaskulärer Ereignisse aufweisen, wie zum Beispiel Myokardinfarkt und Amputationen, nicht jedoch für Schlaganfälle. Postuliert wurde eine direkte kardial und vaskulär toxische Wirkung von FGF-23, jedoch blieb die Kausalität der Beziehung zwischen erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln und einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse unklar (Kendrick et al., 2011). Ähnliche Resultate wie die der HOM-sweet-HOMe-Studie erhielten Ix et al. im Rahmen ihrer „Cardiovascular-Health-Study“: Auch nach Korrektur der Analyse im multivariaten Modell für traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigte sich eine stärkere Assoziation hoher FGF-23-Plasmaspiegel mit der Gesamtmortalität und akutem Herzversagen als mit klassischen atherosklerotischen Ereignissen wie akuten Myokardinfarkten (Ix et al., 2012). Diese Ergebnisse trafen sowohl in der Allgemeinbevölkerung bei älteren Patienten als auch bei CKD-Patienten, hier sogar noch deutlicher, zu.

Im Einklang mit den Ergebnissen der HOM-sweet-HOMe-Studie wurde in der „Heart-and-Soul-Studie“ berichtet, dass Patienten mit stabiler koronararterieller Erkrankung (coronary artery disease, CAD), nicht vorhandener bis moderater CKD und hohen FGF-23-Plasmaspiegeln eine erhöhte Rate an Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen aufwiesen. Dieser Zusammenhang war unabhängig von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, der Nierenfunktion und CRP-Plasmaspiegeln. Die Mehrzahl der untersuchten Patienten wies eine erhaltende Nierenfunktion auf. Zudem zeigte sich in mehreren Studien eine Assoziation von hohen FGF-23-Plasmaspiegeln und erhöhten Phosphat-Plasmaspiegeln (Kestenbaum et al., 2005, Dhingra et al., 2007, Parker et al., 2010). Es Ursachen ergaben sich jedoch folgende Limitationen in den genannten Studien: 1. Da die Studienteilnehmer im Allgemeinen ältere Männer mit stabiler CAD waren, können die Studienergebnisse nicht unkritisch auf andere Populationen angewendet werden. 2. Weiterhin wurde der Tod nicht als Competing-Risk in den vorgenommenen Analysen zu den kardiovaskulären Endpunkten berücksichtigt. Ähnlich verhält es sich mit dem Endpunkt Kammerflimmern, da dieser in einer Studie ein berücksichtigtes ischämisches Ereignis darstellt, wobei auch nicht-ischämische Ursachen in einem Kausalzusammenhang stehen könnten. 3. Die Einnahme von Calcium-, Vitamin-D- oder Biphosphonat-Präparaten wurde ebenso wenig berücksichtigt wie die Bestimmung der PTH- und Vitamin-D-Plasmaspiegel (Parker et al., 2010).

Assoziation von FGF-23 und KHK

In der HOM-sweet-HOMe-Studie konnte in Querschnittsanalysen zwar kein Zusammenhang zwischen FGF-23-Plasmaspiegeln und einer koronaren Herzerkrankung hergestellt werden,

jedoch konnte passend zu den Ergebnissen der „Heart-and-Soul-Studie“ und der „Cardiovascular-Health-Studie“ eine Korrelation von FGF-23 mit pro-BNP und mit der LV-Funktion festgestellt werden (Seiler et al., 2011). In der im Rahmen dieser Promotionsarbeit durchgeführten prospektiven Analyse der HOM-sweet-HOMe-Studie konnten aufgrund von geringen Ereigniszahlen keine Analysen einzelner Subtypen kardiovaskulärer Ereignisse durchgeführt werden, was eine wesentliche Limitation der Ergebnisse der HOM-sweet-HOMe-Studie darstellt.

Auch bei Menschen mit chronischer Nierenerkrankung konnte in der CRIC-Studie ein stärkerer Zusammenhang zwischen erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln und akutem Herzversagen als mit atherosklerotischen Ereignissen wie akutem Myokardinfarkt oder Schlaganfall aufgezeigt werden (Scialla et al., 2014). Dieser Zusammenhang zeigte sich auch nach Korrektur für die Nierenfunktion und die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren weiterhin statistisch signifikant. Anhand dieser epidemiologischen Daten, die eine engere Assoziation zwischen erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln und akuter Herzinsuffizienz als zwischen erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln und atherosklerotischen Ereignissen suggerieren, wurden direkte kardiotoxische Effekte von FGF-23 postuliert (Scialla et al., 2014).

Assoziation von FGF-23 und LVH

Die Hypothese direkter kardiotoxischer Effekte von FGF-23 wurde durch experimentelle Studien untermauert: So wird über einen direkten FGF-23-Effekt auf die Entwicklung einer Linksherzhypertrophie berichtet, der sich sowohl in vitro als auch in Tierversuchen zeigte. Ursache dafür ist unabhängig von Klotho, eine FGFR-abhängige Aktivierung der Calcineurin-nuclear-factor-of-activated-T-cells(NFAT)-Signalkaskade, die als Folge in einer linksventrikulären Hypertrophie resultiert. Hierdurch ergeben sich zwei mögliche Mechanismen: Einerseits ist es denkbar, dass durch das Zusammenwirken von hohen zirkulierenden FGF-Konzentrationen und herunterregulierter Klotho-Expression eine kardiotoxische Wirkung entsteht. Durch die Downregulation der Klotho-Expression in den Zielorganen, wie der Niere und der Nebenniere, entsteht zum Beispiel im Herzen eine verstärkte Bindung von FGF-23 und FGFR und induziert somit eine LVH (Faul et al., 2011). Andererseits könnte FGF-23 die LVH-Induktion auch über eine hohe Bindungsaffinität zu kardialen FGFRs vermitteln, wie zum Beispiel über FGFR4, der in isolierten Kardiomyozyten aus Herzwewebe entdeckt wurde. Dieser ist fähig, FGF-23 mit hoher Affinität unabhängig von Klotho zu binden (Grabner et al., 2015). Im Einklang mit der Vermutung von Faul et al.

kamen Grabner et al. zu dem Ergebnis, dass FGF-23 durch die Aktivierung von FGFR4 unabhängig von Klotho die Entstehung einer LVH fördert und somit dem FGFR4 eine Schlüsselrolle in der kardialen FGF-23-Wirkung zukommt. FGFR4 aktiviert in Kardiomyozyten die Calcineurin-NFAT-Signalkaskade und NFAT ist ein potenzieller Induktor der LVH, wie bereits zuvor gezeigt wurde (Faul et al., 2011). Sie stellten fest, dass der gleichzeitige Einsatz von FGFR4 blockierenden Antikörpern die über FGF-23- und FGFR4-induzierte Hypertrophie inhibieren kann. Im weiteren Verlauf wurde deutlich, dass Mäuse mit hohen FGF-23-Plasmaspiegeln, denen FGFR4 fehlte, keine LVH entwickelten und dass Knock-in-Mäuse mit einer FGFR4-gain-of-function-Mutation spontan eine LVH entwickelten (Grabner et al., 2015). Ebenfalls wurde über einen Zusammenhang von kardialen FGFR1 bis FGFR4 mit hypertropher Kardiomyopathie (CM) berichtet. Zwar werden FGFR1 bis FGFR4 in gesunden sowie in ischämischen und hypertrophen Herzen exprimiert, aber tendenziell war die Expression bei Patienten mit Endstadium der hypertrophen CM im Vergleich zu denen mit ischämischer CM oder gesunden Herzen höher. Beobachtet wurde neben der FGFR1-4-Expression auch eine FGF-23-Expression. Diese trat aber nur bei Patienten mit Endstadium der hypertrophen CM auf. Daher scheint als potenzielles Ziel eine FGF-Rezeptorblockade – und, falls weitere Untersuchungen die Ergebnisse von Grabner et al. bestätigen, eine selektive Blockade des FGFR4 – sinnvoller als eine unselektive Blockade von FGF-23, um das Auftreten und Fortschreiten der LVH zu verringern und das kardiovaskuläre Outcome chronisch nierenkranker Menschen zu verbessern (Chonchol et al., 2014).

Ebenfalls sprachen die Ergebnisse von Shalhoub et al. für eine selektive FGF-Rezeptorblockade im Gegensatz zu einer kompletten Inhibition der Wirkung von FGF-23. Sie sahen in ihrer tierexperimentellen Studie nur eine geringe LVH bei den Versuchstieren mit hohen FGF-23-Plasmaspiegeln und keinen Effekt ihrer FGF-23-AK-Behandlung auf die untersuchten Herzhypertrophiemarker (α -Aktin, Schwerekettenmyosin sowie Atriales natriuretisches Peptid (ANP)). In einem CKD-Rattenmodell, in welchem Ratten mit einer high phosphat diet (HPD) ernährt wurden und eine FGF-23-AK-Behandlung erhielten, erkannten Shalhoub et al., dass aus der Neutralisation von FGF-23 ein erhöhter Vitamin-D-Plasmaspiegel resultierte sowie eine Verbesserung eines bestehenden sekundären Hyperparathyreoidismus. Im Einklang zeigte sich eine Verbesserung der untersuchten Knochenparameter (Spongiosavolumen, trabekuläre Anzahl, Osteoblastenoberfläche, Osteoidoberfläche und Knochenbildung; Shalhoub et al., 2012). Gleichermäßen kam es

jedoch zu erhöhter Mortalität und Gefäßverkalkungen. Dies könnte eine mögliche Folge des erhöhten Phosphat-Plasmaspiegels sein, welcher aus der Inhibition der FGF-23-Phosphat-Aktivität in der Restniere resultierte. Demnach sind weitere Studien erforderlich, in denen die Wirkung der FGF-23-Antikörper unter adäquat kontrollierten Phosphatwerten untersucht wird (Shalhoub et al., 2012).

Assoziation von FGF-23, Phosphat und Vitamin D

In der „Heart-and-Soul-Studie“ fand sich eine Assoziation von hohen FGF-23-Plasmaspiegeln mit erhöhten Phosphat-Plasmaspiegeln, was wiederum mit vermehrter vaskulärer Kalzifikation und einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen einherging. Weitere Studien zeigten ebenfalls eine Assoziation zwischen gestiegenen Phosphat-Plasmaspiegeln und einer vaskulären Kalzifikation, die das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse erhöhte. Dies zeigte sich sowohl bei nierengesunden als auch bei nierenkranken Patienten (Tonelli et al., 2005, Kestenbaum et al., 2005, Dhingra et al., 2007, Foley et al., 2009).

Keine wesentliche Assoziation zwischen erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln und CAC und TAC bei CKD-Patienten in den Stadien 2 bis 4 konnte in der CRIC-Studie festgestellt werden, sodass die Hypothese einer Phosphat-induzierten anstatt einer FGF-23-induzierten vaskulären Kalzifikation gestützt wird (Scialla et al., 2013). Durch erhöhte extrazelluläre Phosphatkonzentrationen kommt es zu einem toxischen Effekt auf vaskuläre Endothelzellen, sodass diese Effekte nachfolgend zu tubulären Schäden und einer interstitiellen Fibrose der Niere führen (Kuro-o, 2013).

Somit könnten erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel lediglich Ausdruck einer erhöhten Phosphatbelastung sein, da die orale Phosphataufnahme und die Hyperphosphatämie als wichtige Induktoren eines Anstieges der FGF-23-Plasmaspiegel vermutet werden. Somit könnte der in epidemiologischen Untersuchungen berichtete Zusammenhang zwischen erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln und kardiovaskulären Ereignissen lediglich ein indirekter Ausdruck kardio- und vaskulotoxischer Effekte von Phosphat sein. Auch die Korrelation von FGF-23 mit dem Phosphat-Plasmaspiegel unterstützt diese Annahme, wobei in vielen epidemiologischen Studien in multivariaten Analysen der Phosphat-Plasmaspiegel als potenzielle Störvariable korrigiert wurde und die unabhängige prädiktive Wertigkeit von FGF-23 unverändert bestehen blieb (Gutiérrez et al., 2009, Seiler et al., 2009, Seiler et al., 2011).

Vielmehr könnten erhöhte Phosphat-Plasmaspiegel bei chronisch nierenkranken Menschen in der Pathogenese vaskulärer Kalzifikation eine zentrale Bedeutung haben und erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel keine vaskulären Wirkungen besitzen, aber direkte kardiotoxische Effekte zeitigen: FGF-23 ist am kardialen Remodelling beteiligt, was die rezenten tierexperimentellen Studien von Faul et al. und Grabner et al. suggerieren (Faul et al., 2011, Grabner et al., 2015) sowie die epidemiologische enge Assoziation mit kardialen Dekompensationen (Scialla et al., 2014). Phosphat wiederum hat in erster Linie seine Wirkung im arteriellen Gefäßsystem. Erhöhte Phosphat-Plasmaspiegel sind mit der Prävalenz und der Schwere des CAC assoziiert, auch nach Korrektur für FGF-23 in den durchgeführten multivariaten Analysen. Zudem zeigte die CRIC-Studie, dass hohe Phosphatkonzentrationen die Phosphataufnahme in den vaskulären glatten Muskelzellen (vascular smooth muscle cells, VSMC) über den Na-Phosphat-Typ-III-Kotransporter PiT-1 fördern (Scialla et al., 2013), wodurch es zu einer knochenbildenden Transformation mit anschließender Kalzifikation kommt (Jono et al., 2000, Li et al., 2006).

Abschließend erscheint es nach aktuellem Wissensstand möglich, dass Phosphat eher für die vaskuläre Kalzifikation verantwortlich ist und FGF-23 für das kardiale Pumpversagen und daraus folglich für die erhöhte Inzidenz kardialer Dekompensation. Somit könnte das kardiovaskuläre System von Phosphat und FGF-23 durch unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen unabhängig voneinander beeinflusst werden.

Eine Hypovitaminose D wird als kardiovaskulärer Risikofaktor bei chronisch Nierenkranken als auch Nierengesunden postuliert (Wolf et al., 2007, Dobnig et al., 2008, Heine et al., 2012, Thadhani et al., 2012, Heine et al., 2013), sodass FGF-23 indirekt durch die Induktion einer Hypovitaminose D kardiovaskulär schädliche Effekte haben könnte, welche durch eine FGF-23-induzierte Hemmung der 1-alpha-Hydroxylase entstehen (Seiler et al., 2011). In der HOM-sweet-HOMe-Studie konnte bei fehlender Messung der Vitamin-D-Plasmaspiegel keine Korrektur für vermeintliche Effekte einer Hypovitaminose D in den prospektiven Analysen erfolgen. Zudem sind die Ergebnisse von Interventionsstudien, die den Einfluss einer Vitamin-D-Substitution auf kardiovaskuläre Ereignisse in der Allgemeinbevölkerung prüfen sollen, noch ausstehend. Im Gegensatz zu fehlenden Studienergebnissen in der Allgemeinbevölkerung wurde in der „Paricalcitol Capsule Benefits in Renal Failure-Induced Cardiac Morbidity Study“ (PRIMO-Studie) der Einfluss von Paricalcitol auf die linksventrikuläre Masse (left ventricular mass, LVM), kardiovaskuläre Ereignisse, die diastolische Funktion und die Herzbiomarker bei LVH- und CKD-Patienten untersucht.

Hierbei wurde ein positiver Einfluss der Behandlung mit Paricalcitol erkannt, der sich durch eine suffiziente Unterdrückung des intakten PTH-Blutspiegels, die Reduzierung der CVD-Hospitalisierung sowie anhand des BNP-Anstieges zeigte. Ein Einfluss auf die LVH konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde beobachtet, dass die Paricalcitol-Behandlung eine Hyperkalziämie als unerwünschte Nebenwirkung auslöste. Weiterhin war nicht abschätzbar, inwiefern Paricalcitol eine negative Auswirkung auf die Nierenfunktion hat (Thadhani et al., 2012). Insgesamt erscheint eine Vitamin-D-Substitution bei relevantem Nebenwirkungsprofil ohne positiven Effekt auf eine bestehende LVH zu sein.

FGF-23 und Inflammation

Ein weiterer pathophysiologischer Ansatz zur Erklärung vermeintlich adverser FGF-23-Effekte könnte ein Zusammenhang zwischen FGF-23 und systemischer Inflammation sein. Vorhofflimmern wird mit einem inflammatorischen Milieu in Verbindung gebracht und auch erhöhte CRP-Plasmaspiegel sind bekannte Risikofaktoren. Nach Korrektur für CRP- und Interleukin(IL)-6-Spiegel in der multivariaten Analyse bleibt die Assoziation von FGF-23 mit AF bestehen, die Rolle der Inflammation bei dem Zusammenhang zwischen FGF-23 und Vorhofflimmern bleibt unklar. Eine mögliche Erklärung könnte auch der gestörte Calcium-Phosphat-Haushalt mit einer Hypovitaminose D bieten (Mathew et al., 2014), da Vitamin D potenziell antiinflammatorische Effekte hat (Bacchetta et al., 2013, Donate-Correa et al., 2014).

Reverse Kausalität

Entgegen der Ansicht, dass erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel eine kardiotoxische Wirkung haben, könnte es umgekehrt auch sein, dass FGF-23-Plasmaspiegel erst als Folge einer kardialen Funktionsstörung ansteigen. Pöss et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten im kardiogenen Schock (cardiogenic shock, CS) erhöhte FGF-23-Plasmaspiegel aufwiesen und ein schlechteres Outcome hatten. Im Einklang mit dieser Hypothese sehen sie den CS als Ursache der immens erhöhten FGF-23-Plasmaspiegel. Einen potenziellen Trigger für den FGF-23-Anstieg könnte die Hypoxämie im Schockgeschehen sein, da diese im Gegensatz zur mixed venous oxygen saturation (SvO₂), einem Marker für die Gewebshypoperfusion, signifikant anstieg (Pöss et al., 2013). Jedoch ist der potenzielle pathophysiologische Mechanismus, der einen Anstieg der FGF-23-Freisetzung aus den Osteozyten im Schockgeschehen bewirken könnte, noch völlig ungeklärt.

Zudem sollte die Möglichkeit, dass FGF-23 auch indirekt an der Entstehung myokardialer Schäden und ihrer Folgen beteiligt sein könnte, nicht außer Acht gelassen werden. So berichten Andrukhova et al. in ihrer Studie, dass FGF-23 direkt den Natrium(Na)-Einstrom und die Expression des Natriumchlorid(NaCl)-Kotransporters (NCC) im distalen Nierentubulus reguliert. Hieran beteiligt sind der FGFR-alpha-Klotho-Komplex, extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK 1/2), serum and glucocorticoid-regulated kinase 1(SGK-1) und with no lysine kinase 4 (WNK-4). Sie fanden heraus, dass FGF-23 neben seiner Rolle als Phosphatregulator auch die eines Schlüsselregulators der renalen Na-Reabsorption und des Plasmavolumens einnimmt. FGF-23 reguliert über die Induktion einer Serin-Phosphorylierung die WNK-4-Aktivität, wodurch eine erhöhte Komplexbildung von NCC mit WNK-4 stattfindet und somit der distal tubuläre NCC-Membranfluss entsteht. Zudem beeinflusst FGF-23 SGK-1, sodass sie zusammen mit Aldosteron die Regulation des NCC und der Natriumreabsorption im distalen Tubulus regulieren. Sie zeigten, dass bei CKD-Patienten sowohl Aldosteron als auch FGF-23 erhöht sind. Somit könnten erhöhte Aldosteron-Spiegel zusätzlich die Auswirkung von FGF-23 auf die Na-Retention bei CKD-Patienten aggravieren. Weiterhin stellten sie fest, dass eine niedrige Natriumdiät die FGF-23 induzierte Erhöhung des arteriellen Blutdruckes durch eine zusätzliche Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) verstärkt, verglichen mit einer normalen oder zu hohen Natriumaufnahme (Andrukhova et al., 2014).

Mögliche Therapieoptionen

Aufgrund der unterschiedlichen Ansätze der pathophysiologischen Deutung vermeintlicher FGF-23-Effekte auf das kardiovaskuläre System gibt es verschiedene FGF-23-zentrierte Ansätze für die pharmakologische Prävention und Therapie kardiovaskulärer Ereignisse bei CKD-Patienten.

Ein erster Ansatz der medikamentösen FGF-23-Senkung ist die orale Einnahme von Phosphatbindern. Isakova et al. konnten im Rahmen der „Accelerated Mortality on Renal Replacement Study“ (ArMORR-Studie) bei Hämodialyse(HD)-Patienten unter Phosphatbinder-Einnahme einen Überlebensvorteil aufzeigen. Dieser Vorteil war im Gegensatz zum erstgenannten Ansatz unabhängig von den Phosphat-Plasmaspiegeln zu Beginn der Studie und unter Phosphatbinder-Einnahme, sodass ein positiver Effekt der

eingenen Phosphatbinder durch eine hypothetische FGF-23-Senkung bedingt sein könnte (Isakova et al., 2009).

Bislang wurde allerdings noch nicht die Verbindung von Phosphatbinder-Einnahme, FGF-23-Plasmaspiegeln und dem Überleben bei chronisch kranken oder gar nierengesunden Patienten untersucht, jedoch scheint auch hier eine Prognoseverbesserung durch eine Phosphatbinder-Einnahme denkbar. Zweifel an dem Nutzen einer solchen therapeutischen Intervention zur medikamentösen FGF-23-Senkung sehen kleine Interventionsstudien, die uneinheitliche Effekte von Phosphatbindern auf FGF-23-Plasmaspiegel belegen (Block et al., 2012, Wolf, 2015).

Eine weitere Therapiemöglichkeit zur Verhinderung zukünftiger kardialer Ereignisse scheint laut Udell et al. die Einnahme von ACE-Hemmern zu sein. Sie zeigten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen FGF-23, Klotho und Angiotensin II (AT II) und stellten dabei fest, dass AT II die Klotho-Expression inhibiert, was wiederum zu erhöhten FGF-23-Plasmaspiegeln führt. Diese erhöhten FGF-23-Plasmaspiegel scheinen wiederum einen Effekt auf die ACE-II-Expression zu haben. Alle Effekte bedingen gemeinsam eine LVH, eine erhöhte vaskuläre Steifigkeit und eine Aktivierung des RAAS. Gemeinsam betrachtet scheint dies ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz und das Auftreten eines kardiovaskulären Todes zu bedingen und für die therapeutische Modifikation erhöhter FGF-23-Plasmaspiegel durch Einnahme RAAS-blockierender Medikamente einen nützlichen Nebeneffekt zusätzlich zu dem bereits etablierten Nutzen RAAS-blockierender Medikamente in der kardiovaskulären Risikooptimierung von CKD-Patienten darzustellen (Udell et al., 2014).

Wiederum ein anderer potenzieller Therapieansatz scheint im Einsatz FGF-23 neutralisierender Antikörper zu liegen. Shalhoub et al. stellten fest, dass es hierdurch zu einer effektiven Neutralisation von physiologischen FGF-23-Effekten kommt, was wiederum zu einem Anstieg der Vitamin-D-Plasmaspiegel führt, daraus folgend zu einer Senkung der Parathyroidhormon-Plasmaspiegel und der zuvor erhöhten Retentionswerte. Andererseits stellten sie fest, dass die AK keinen Effekt auf die untersuchten kardialen Parameter zu haben schienen, aber die Phosphat-Plasmaspiegel stiegen, was in einer Übersterblichkeit der Versuchstiere bei ausgeprägter vaskulärer Kalzifikation resultierte (Shalhoub et al., 2012).

FGFR-Blocker und auch FGFR-Antagonisten sind modernere und krankheitsspezifischere Ansätze in der Therapie des Hyperphosphatismus. Sie tragen jedoch das Risiko der erhöhten systemischen Phosphatbelastung, da sie die renale Phosphatausscheidung hemmen (Heine et al., 2012). Durch den Einsatz selektiver FGFR-Antagonisten könnte jedoch eine Aufrechterhaltung physiologischer FGF-23-Funktionen wie die renale Phosphatausscheidung gewährleistet sein, und zwar bei gleichzeitiger Blockade pathologischer, zum Beispiel myokardialer Wirkungen von FGF-23. Dies könnte durch eine selektive medikamentöse FGFR4-Blockade gelingen (Grabner et al., 2015). Die Effekte einer solchen selektiven FGFR4-Blockade sind Gegenstand laufender experimenteller und klinischer Untersuchungen.

Zusammenfassung und Ausblick

Limitationen der HOM-sweet-HOMe-Studie stellen fehlende Messungen der aktiven Vitamin-D-Plasmaspiegel und von Parathyroidhormon-Plasmaspiegeln dar, da diese Hormone ebenfalls zentrale Regulatoren des Calcium-Phosphat-Haushaltes und somit potenzielle Störfaktoren darstellen. Weiterhin wäre die Analyse bestimmter Ereignissubtypen wie beispielsweise klassische atherosklerotische Ereignisse, akute Myokardinfarkte und Schlaganfälle in einer Gegenüberstellung mit kardialen Dekompensationen in Anbetracht der Ergebnisse der „Heart-and-Soul-Studie“ und der CRIC-Studie von Interesse gewesen. Weiterhin können epidemiologische Untersuchungen lediglich Zusammenhänge beschreiben, aber keine Kausalitäten klären, sodass nach wie vor unklar bleibt, ob FGF-23 direkte oder indirekte kardiotoxische Effekte hat oder ob die FGF-23-Plasmaspiegel lediglich sekundär durch ein myokardiales Pumpversagen ansteigen.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsarbeit die im Vorfeld aufgestellte Hypothese, dass FGF-23 als kardiovaskulärer Prädiktor anzusehen ist, und zwar nicht nur bei chronisch nierenkranken Menschen, sondern auch bei Menschen mit erhaltener Nierenfunktion. Jedoch konnte nur eine Assoziation von FGF-23 mit kardiovaskulären Ereignissen aufgezeigt werden, wodurch sich nach weiterer Klärung der zugrundeliegenden Pathophysiologie vermuteter kardiovaskulärer FGF-23-Effekte potenzielle Ansatzpunkte für zukünftige Interventionsstudien mit FGF-23 als Therapieziel bieten.

Literaturverzeichnis

1. **Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, Pohl EE, Erben RG** (2014) FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Molecular Medicine* 6: 744-759
2. **Bacchetta J, Sea JL, Chun RF, Lisse TS, Wesseling-Perry K, Gales B, Adams JS, Salusky IB, Hewison M** (2013) FGF23 inhibits extra-renal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in human monocytes. *J Bone Miner Res* 28: 46-55
3. **Bellorin-Font E, Ambrosoni P, Carlini RG, Carvalho AB, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, Jara A, Jorgetti V, Negri AL, Olaizola I, Salusky I, Slatopolsky E, Weisinger JR** (2013) Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease (CKD-MBD) in Adults. *Nefrologia* 33: 1-28
4. **Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, Allison MA, Asplin J, Smits, G, Hoofnagle AN, Kooienga L, Thadhani R, Mannstadt M, Wolf M, Chertow GM** (2012) Effects of Phosphate Binders in Moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 23: 1407-1415
5. **Chonchol M, Ambardekar AV, Heasley L** (2014) Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 1-4 and Fibroblast Growth Factor 23 Expression in Adult Cardiac Patients. Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA 2014
6. **Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS** (2007) Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 298: 2038-2047
7. **Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Gaziano M, Vasan RS** (2007) Relations of Serum Phosphorus and Calcium Levels to the Incidence of Cardiovascular Disease in the Community. *Arch Intern Med.* 167:879-885
8. **Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W** (2008) Independent Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Levels With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med.* 168:1340-1349

9. **Donate-Correa J, Domínguez-Pimentel v, Méndez-Pérez ML, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, Martín-Núñez E, Cazaña-Pérez V, Navarro-González JF** (2014) Selective Vitamin D Receptor Activation as Anti-Inflammatory Target in Chronic Kidney Disease. Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation: Article ID 670475, 6 pages
10. **Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, Sutton MStJ, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-o M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M** (2011) FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 121: 4393-4408
11. **Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ** (1998) Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *American Journal of Kidney Diseases* 32: 112-119
12. **Goetz R, Beenken A, Ibrahimi OA, Kalinina J., Olsen SK, Eliseenkova AV, Xu CF, Neubert TA, Zhang F, Linhardt RJ, Yu X, White KE, Inagakai T, Kliwer SA, Yamamoto M, Kurosu H, Ogawa Y, Kuro-o M, Lanske B, Razzaque MS, Mohammadi M** (2007) Molecular Insights into the Klotho-Dependent, Endocrine Mode of Action of Fibroblast Growth Factor 19 Subfamily Members. *Molecular and Cellular Biology* 27: 3417-3428
13. **Grabner A, Amaral AP, Schramm K, ..., Brand M, Wolf M, Faul C** (2015) Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metabolism* 22: 1-13
14. **Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A** (2016) The prevalence of renal failure—results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int.* 113: 85-91
15. **Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M** (2008) Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 359: 584-92
16. **Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianese E, Christenson R, Wang TJ, deFilippi C,**

- Wolf M** (2009) Fibroblast Growth Factor 23 and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease. *Circulation* 119: 2545-2552
17. **Heine GH, Seiler S, Fliser D** (2012) FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrol Dial Transplant* 27: 3072-3081
18. **Heine GH, Nankaku M, Fliser D** (2013) Calcium and phosphate impact cardiovascular risk. *European Heart Journal* 34: 1112-1121
19. **Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M** (2009) Phosphorus Binders and Survival on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 20: 388-396
20. **Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, Wahl P, Gutiérrez OM, Steigerwalt S, He J, Schwartz S, Lo J, Ojo A, Sondheimer J, Hsu CY, Lash J, Leonard M, Kusek JW, Feldman HI, Wolf M** (2011) Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End-Stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *JAMA* 305: 2432-2439
21. **Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, de Boer IH, Chonchol M, Mukamal KJ, Rifkin D, Siscovick DS, Sarnak MJ, Shlipak MG** (2012) Fibroblast Growth Factor-23 and Death, Heart Failure, and Cardiovascular Events in Community-Living Individuals: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 60: 200-207
22. **Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM** (2000) Phosphate Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. *Circ Res*. 87: 10-17
23. **Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, Nishizawa Y** (2007) Parathyroid Hormone Regulates Fibroblast Growth Factor-23 in a Mouse Model of Primary Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 18: 2683-2688
24. **Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, Chonchol M, the HOST Investigators** (2011) FGF-23 Associates with Death, Cardiovascular Events, and Initiation of Chronic Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 22:1913-1922
25. **Kestenbaum B, Sampson J, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL** (2005) Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 520-528

26. **Krieger NS, Culbertson CD, Kyker-Snowman K, Bushinsky DA** (2012) Metabolic acidosis increases fibroblast growth factor 23 in neonatal mouse bone. *Am J Physiol Renal Physiol* 303: 431-436
27. **Kuro-o M** (2013) Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nat. Rev. Nephrol.* advance online publication 18 June 2013
28. **Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu MC, Moe OW, Kuro-o M** (2006) Regulation of Fibroblast Growth Factor-23 Signaling by Klotho. *J. Biol. Chem.* 281: 6120-6123
29. **Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren Ö, Jüppner H, Jonsson KB** (2003) Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney International* 64: 2272-2279
30. **Larsson TE** (2010) The role of FGF-23 in CKD-MBD and cardiovascular disease: friend or foe?. *Nephrol Dial Transplant* 25: 1376-1381
31. **Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, de Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G** (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 67: 2089-2100
32. **Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL** (2007) Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney International* 71: 31-38
33. **Li X, Yang HY, Giachelli CM** (2006) Role of the Sodium-Dependent Phosphate Cotransporter, Pit-1, in Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. *Circ Res* 98: 905-912
34. **Mathew JS, Sachs MC, Katz R, Patton KK, Heckbert SR, Hoofnagle AN, Alonso A, Chonchol M, Deo R, IX JH, Siscovick DS, Kestenbaum B, de Boer IH** (2014) Fibroblast Growth Factor-23 and Incident Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS). *Circulation* 130: 298-307

35. **Mirza MAI, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE** (2009) Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 207: 546-551
36. **Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS** (2003) Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001. *JAMA* 289: 76-79
37. **Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH** (2010) The Associations of Fibroblast Growth Factor 23 and Uncarboxylated Matrix Gla Protein With Mortality in Coronary Artery Disease: The Heart and Soul Study. *Ann Intern Med.* 152: 640-648
38. **Pöss J, Mahfoud F, Seiler S, Heine GH, Fliser D, Böhm M, Link A** (2013) FGF-23 is associated with increased disease severity and early mortality in cardiogenic shock. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2: 211-218
39. **Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F, Zoccali C** (2009) Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney International* 75: 88-95
40. **Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW** (2003) Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease – A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 42: 1050-1065
41. **Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, Chavkin NW, Rahman M, Wahl P, Amaral AP, Hamano T, Master SR, Nessel L, Chai B, Xie D, Kallem RR, Chen J, Lash JP, Kusek JW, Budoff MJ, Giachelli CM, Wolf M** (2013) Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney International* 83: 1159-1168
42. **Scialla JJ, Xie H, Rahman M, Anderson AH, Isakova T, Ojo A, Zhang X, Nessel L, Hamano T, Grunwald JE, Raj DS, Yang W, He J, Lash JP, Go AS, Kusek JW, Feldman H, Wolf M, the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study**

- Investigators** (2014) Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 25: 349-360
43. **Seiler S, Heine GH, Fliser D** (2009) Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney International* 76: 34-42
 44. **Seiler S, Cremers B, Rebling NM, Hornof F, Jeken J, Kersting S, Steimle C, Ege P, Fehrenz M, Rogacev KS, Scheller B, Böhm M, Fliser D, Heine GH** (2011) The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. *European Heart Journal* 32: 2688-2696
 45. **Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, Renshaw L, Hawkins N, Wang W, Chen C, Tsai MM, Cattley, RC, Wronski TJ, Xia X, Li X, Henley C, Eschenberg M, Richards WG** (2012) FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest.* 122: 2543-2553
 46. **Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B** (2003) Coronary Artery Disease in End-Stage Renal Disease: No Longer a Simple Plumbing Problem. *J Am Soc Nephrol* 14: 1927-1939
 47. **Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, Bhan I, Agarwal R, Zoccali C, Wanner C, Lloyd-Jones D, Cannata J, Thompson BT, Andress D, Zhang W, Packham D, Singh B, Zehnder D, Shah A, Pachika A, Manning WJ, Solomon SD** (2012) Vitamin D Therapy and Cardiac Structure and Function in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA* 307: 674-684
 48. **Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK** (2008) Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 52: 519-530
 49. **Tohyama O, Imura A, Iwano A, Freund JN, Henrissat B, Fujimori T, Nabeshima YI** (2004) Klotho Is a Novel β -Glucuronidase Capable of Hydrolyzing Steroid β -Glucuronides. *J. Biol. Chem.* 279: 9777-9784

50. **Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G, the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators** (2005) Relation Between Serum Phosphate Level and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 112: 2627-2633
51. **Udell JA, Morrow DA, Jarolim P, Sloan S, Hoffman EB, O'Donnell TF, Vora AN, Omland T, Solomon SD, Pfeffer MA, Braunwald E, Sabatine MS** (2014) Fibroblast Growth Factor-23, Cardiovascular Prognosis, and Benefit of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 63: 2421-8
52. **Wald R, Sarnak MJ, Tighiouart H, Cheung AK, Levey AS, Eknoyan G, Miskulin DC** (2008) Disordered Mineral Metabolism in Hemodialysis Patients: An Analysis of Cumulative Effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. *Am J Kidney Dis* 52: 531-540
53. **Wolf M, Shah A, Gutiérrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo Jr CA, Tonelli M, Thadhani R** (2007) Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney International* 72: 1004-1013
54. **Wolf M** (2015) Mineral (Mal)Adaptation to Kidney Disease-Young Investigator Award Address: American Society of Nephrology Kidney Week 2014. *Clin J Am Nephrol* 10: 1875-1885
55. **Yamashita T** (2005) Structural and Biochemical Properties of Fibroblast Growth Factor 23. *Ther Apher Dial* 9: 313-318

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Charakteristika der Kohorte bei Studieneinschluss.....	19
Tab. 2:	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	20
Tab. 3:	Medikation bei Studieneinschluss	20
Tab. 4:	Korrelation von Patientencharakteristika mit FGF-23	21
Tab. 5:	Multivariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und primärer Endpunkt	45
Tab. 6:	Multivariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und Mortalität.....	47
Tab. 7:	Multivariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und kardiovaskuläre Ereignisse.....	49

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Korrelation von FGF-23 und der Ejektionsfraktion (EF).....	22
Abb. 2:	Korrelation von FGF-23 und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)	22
Abb. 3:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt in der Gesamtkohorte	24
Abb. 4:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt bei erhaltener Nierenfunktion.....	25
Abb. 5:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt bei eingeschränkter Nierenfunktion	26
Abb. 6:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt bei $EF \geq 60\%$	27
Abb. 7:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt bei EF zwischen 40% und 59%	28
Abb. 8:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt bei $EF < 40\%$	29
Abb. 9:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität in der Gesamtkohorte	31
Abb. 10:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität bei erhaltener Nierenfunktion.....	32
Abb. 11:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität bei eingeschränkter Nierenfunktion	33
Abb. 12:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität bei $EF \geq 60\%$	34
Abb. 13:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität bei EF zwischen 40% und 59%	35
Abb. 14:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität bei $EF < 40\%$	36
Abb. 15:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse in der Gesamtkohorte	38
Abb. 16:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse bei erhaltener Nierenfunktion	39

Abb. 17:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse bei eingeschränkter Nierenfunktion	40
Abb. 18:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse bei EF ≥ 60 %.....	41
Abb. 19:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse bei EF zwischen 40 % und 59 %.....	42
Abb. 20:	FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse bei EF < 40 %.....	43
Abb. 21:	Univariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben primärer Endpunkt	45
Abb. 22:	Multivariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben primärer Endpunkt	46
Abb. 23:	Univariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität	47
Abb. 24:	Multivariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt Mortalität	48
Abb. 25:	Univariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse	49
Abb. 26:	Multivariate Cox-Regressionsanalyse FGF-23-Quartile und ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse	50

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxyvitamin D ₃ (Calcitriol-physiol. aktive Form des Prohormons Vit D ₃ (Colecalciterol))
25(OH)D ₃	25-Hydroxyvitamin D ₃ (Calcidol)
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACS	acute coronary syndrome (akutes Koronarsyndrom)
AF	atrial fibrillation (Vorhofflimmern)
AK	Antikörper
AMI	akuter Myokardinfarkt
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AP	Angina Pectoris
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ArMORR	Accelerated Mortality on Renal Replacement
AT II	Angiotensin II
BB	β-Blocker
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CAC	coronary artery calcium
CAD	coronary artery disease
CI	Konfidenzintervall
CKD-MBD	chronic kidney disease-mineral and bone disorder
CKD	chronic kidney disease
CKD-EPI	chronic kidney disease epidemiology collaboration
CM	cardiomyopathy (Kardiomyopathie)
CRIC Study	Chronic Renal Insufficiency Cohort Study
CRP	c-reactive protein (C-reaktives Protein)
CS	cardiogenic shock (kardiogener Schock)
CVD	cardiovascular disease (kardiovaskuläre Erkrankungen)
DEGS	German Health Interview and Examination Survey for Adults
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure (ethylene diamine tetraacetic acid)

EF	Ejektionsfraktion
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERK 1/2	extracellular signal-regulated kinase 1/2
ESRD	end-stage renal disease
FGF	fibroblast growth factor
FGFR	Fibroblast-growth-factor-Rezeptor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
HDL	high density protein
HF	heart failure (Herzfrequenz)
HOM sweet HOME	Heterogeneity of monocytes in subjects who undergo elective coronary angiography – The Homburg evaluation
HOST Study	Homocysteine in Kidney and End Stage Renal Disease Study
HPD	high phosphate diet
HR	Hazard Ratio
HRP-Avidin	Avidin-Horseradish Peroxidase
IL	Interleukin
iPTH	intact parathyroid hormone (intaktes Parathormon)
KHK	koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
LDL	low density protein
LV	left ventricular (linksventrikulär)
LVH	left ventricular hypertrophy (linksventrikuläre Hypertrophie)
LVM	left ventricular mass (linksventrikuläre Masse)
LVMI	left ventricular mass index (linksventrikulärer Masseiindex)
min	Minute
ml	Milliliter
n	Anzahl
Na	Natrium
NaCL	Natriumchlorid
NCC	Natriumchlorid-Kotransporter

NFAT	nuclear factor of activated T-cells
NHANES	National Health and Nutrition Examination Surveys
Npt2a-/ 2c-Kotransporter	Natrium-Phosphat-Kotransporter 2a und 2c
p	Signifikanzwert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PIVUS Study	Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors Study
PRIMO	Paricalcitol Capsule Benefits in Renal Failure-Induced Cardiac Morbidity
pro-BNP	pro brain natriuretic peptide
PTH	Parathyroidhormon (parathyroid hormone)
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCA	right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RR	Blutdruck
SGK-1	Serum and glucocorticoid-regulated kinase 1
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
SvO ₂	mixed venous oxygen saturation
TAC	thoracic aorta calcium
TEA	Thrombendarteriektomie
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
VSMC	vascular smooth muscle cell (vaskuläre glatte Muskelzellen)
WNK-4	with-no-lysine kinase-4

Anhang

Fragebogen zur HOM-sweet-HOMe-Studie

Name: _____

Datum Untersuchung: _____

Datum Follow-Up: _____

1. Hatten Sie in den letzten zwölf Monaten, also seit dem letzten Kontakt mit uns am ____/____/____ einen (erneuten) Herzinfarkt?

- a. Ja, am.....
- b. Nein

1a. In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

2. Hatten Sie in den letzten zwölf Monaten, also seit dem letzten Kontakt mit uns am ____/____/____ eine (erneute) Bypass-Operation?

- a. Ja, am.....
- b. Nein

2a. In welchem Krankenhaus erfolgte die Operation?

3. Hatten Sie in den letzten zwölf Monaten, also seit dem letzten Kontakt mit uns am ____/____/____ eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels eines Herzkatheters?

- a. Ja, am.....
- b. Nein

3a. In welchem Krankenhaus erfolgte die Untersuchung?

4. Hatten Sie in den letzten zwölf Monaten, also seit dem letzten Kontakt mit uns am ____/____/____ einen Schlaganfall mit Störungen des Sprachzentrums, Lähmungen oder Gefühlsverlusten der Gliedmaßen, die länger als 24 Stunden angehalten haben?

- a. Ja, am.....
- b. Nein
- c. Nein, aber eine TIA am.....

4a. Welche Beschwerden hatten Sie im Rahmen des Schlaganfalles?

4b. Wie lange hielten die Beschwerden an?

4c. In welchem Krankenhaus erfolgte die Behandlung?

5. Sind Ihre Halsschlagadern in den letzten zwölf Monaten, also seit dem letzten Kontakt mit uns am __/__/__ operiert oder mittels eines Katheters auf gedehnt worden?
- Ja, die OP erfolgte am.....
 - Ja, die Intervention erfolgte am.....
 - Nein
- 5a. In welchem Krankenhaus erfolgte die Operation oder die Intervention?
6. Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern in den letzten zwölf Monaten, also seit dem letzten Kontakt mit uns am __/__/__ operiert oder mittels eines Katheters auf gedehnt worden?
- Hierbei sind keine Operationen von „Krampfadern“ gemeint!
- Ja, die OP erfolgte am..... Art der Operation.....
 - Ja, die Intervention erfolgte am..... Art der Intervention.....
 - Nein
- 6a. In welchem Krankenhaus erfolgte die Operation oder die Intervention?
7. Waren sonstige Operationen an den Beinen oder Füßen, insbesondere Amputationen, erforderlich?
- Ja, Amputation, am.....
 - Nein
- 7a. In welchem Krankenhaus erfolgte die Operation, bzw. Amputation?
8. (hinzugefügt am 21.09.2009) Wurden Sie aufgrund einer anderen Herzerkrankung, z.B. Herzschwäche mit Wassereinlagerungen in der Lunge oder den Beinen, stationär aufgenommen?
- Ja, am.....
 - Nein
- 8a. In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?
9. (hinzugefügt am 19.01.2010) Hatten Sie seit der Aufnahme in die Studie am __/__/__, bzw. seit dem letzten Kontakt zu uns am __/__/__ einen Knochenbruch?
- Bitte schildern Sie die Umstände dieses Knochenbruchs.
 - Wurde er ambulant versorgt? Wenn ja, wo?
 - Wurde dieser stationär versorgt? Wenn ja, wo?

10. Im Falle eines Todesfalles:

- a. Ist Frau ____/Herr ____ im häuslichen Umfeld, Im Krankenhaus oder in einem Seniorenwohnstift verstorben?
- b. Trat der Tod plötzlich auf?
- c. Äußerte Sie/Er in den letzten 24 Stunden besondere körperliche Beschwerden, wie z.B. Luftnot oder Brustschmerzen
- d. Wie lange vor dem Todeszeitpunkt sind Beschwerden aufgetreten?

Danksagung

Ohne die umfangreiche Unterstützung zahlreicher Personen wäre die vorliegende Dissertation nicht möglich gewesen.

Aus diesem Grund möchte ich mich hiermit bei allen herzlichst bedanken, die beim Zustandekommen dieser Arbeit in jeglicher Weise beteiligt waren.

Zuerst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Danilo Fliser und Herrn Prof. Dr. med. Gunnar Heine, die mir die Möglichkeit gegeben haben, an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in der Klinik für Innere Medizin IV zu promovieren.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Böhm, Herrn Prof. Dr. med. Bruno Scheller und PD Dr. med. Bodo Cremers für die Zusammenarbeit mit der Klinik für Innere III der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes.

Mein ganz besonderer Dank geht darüber hinaus an meine Doktormutter und Betreuerin PD Dr. med. Sarah Seiler-Mußler für die Bereitstellung des Themas und ihre fachlich kompetente Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit und bei der Klärung von Problemen.

Weiterhin danke ich herzlichst den Probanden der HOM-sweet-HOMe-Studie, die sich bereit erklärt haben, an Untersuchungen und Nachbeobachtungen teilzunehmen. Auch den Angehörigen, Hausärzten und Mitarbeitern der Krankenhäuser, die mir Auskünfte erteilt haben, gebührt ein großer Dank.

Meinen Geschwistern sowie allen lieben Freunden und Bekannten, die mich mit ihren Worten immer wieder aufgemuntert, die Ausdauer und Geduld bewiesen und mir so stets zur Seite gestanden haben, danke ich von ganzem Herzen.

Insbesondere möchte ich meinem Verlobten, Michael Weber, danken, dem diese Dissertation gewidmet ist, da er mich unermüdlich unterstützt und motiviert hat, diese Arbeit fertigzustellen.

Schließlich möchte ich meinen Eltern einen großen Dank aussprechen, da sie mich zu dem Menschen erzogen haben, der ich bin und ich so den Entschluss fassen konnte, Medizin zu studieren und diese Dissertation zu erstellen.

Vielen Dank!